

ผลของ Calcium Channel Blockers ในการป้องกันการชัก
ในหนูถีบจักรซึ่งเหนี่ยวนำโดย Pentylenetetrazol

นายเล็ก รุ่งเรืองยิ่งยศ
นายอดุลยฤทธิ์ อดุลยพิเชษฐ

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2537

Protective Effect of Calcium Channel Blockers Against Pentylenetetrazol(PTZ)-Induced Seizure in Mice

Mr. LEK RUNGREANGYINGYOD
Mr. ADULYARIT ADULYAPICHET

**A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT OF
THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF
BACHELOR OF SCIENCE IN PHARMACY**

**FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY**

1994

บทคัดย่อ

ภาวะชักเกิดจากการมี repetitive neuronal discharge ที่ผิดปกติกระจายไปทั่วสมอง (generalized epilepsy) หรือเฉพาะบางที่ (focal epilepsy) ในขณะที่มี repetitive neuronal discharge นี้จะมีการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมภายในเซลล์สมองอย่างมาก ดังนั้นในการทดลองนี้ได้ทำการศึกษาถึงผลของ calcium channel blocker 2 ตัว คือ flunarizine hydrochloride และ nitrendipine ในการต้านการชักที่เหนี่ยวนำโดยสารเคมีและไฟฟ้าในหนูถีบจักร

Model ที่ใช้เหนี่ยวนำให้หนูชัก คือ pentylenetetrazol (PTZ) ขนาด 50 มก/กก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง , strychnine ขนาด 1.2 มก/กก ฉีดเข้าทางช่องท้อง และ maximal electroshock (MES) ขนาด 11 มิลลิแอมแปร์ เป็นเวลา 5 วินาที พบว่าการให้ยา flunarizine hydrochloride ทางช่องท้อง แบบครั้งเดียวในขนาด 20 มก/กก 45 นาทีก่อนการเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองชัก ไม่มีผลเพิ่ม onset ของการเกิด myoclonic jerk และ tonic-clonic convulsion รวมทั้งไม่ลดจำนวนหนูที่เกิด tonic-clonic convulsion และจำนวนหนูที่ตาย ใน PTZ model แต่จะลดจำนวนหนูที่เกิดการชักและจำนวนหนูที่ตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05, \chi^2$) ใน strychnine model ส่วนใน MES model พบว่า flunarizine hydrochloride มีผลลด tonic hindlimb convulsion ได้

การให้ flunarizine hydrochloride ขนาด 20 มก/กก ทางช่องท้อง วันละครั้ง ติดต่อกัน 4 วัน ไม่มีผลเพิ่ม onset ของการเกิด tonic-clonic convulsion จำนวนหนูที่ชัก จำนวนหนูที่ตาย ใน PTZ model แต่จะมีผลลดจำนวนหนูที่เกิด tonic convulsion และจำนวนหนูที่ตายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05, \chi^2$) ใน strychnine model ส่วนผลต้านการชักใน MES model พบว่า flunarizine hydrochloride มีผลลด tonic hindlimb convulsion ได้เช่นกัน

สำหรับผลของ nitrendipine ในการต้านการชักพบว่า การให้ nitrendipine ขนาด 100 มก/กก ทางช่องท้อง ครั้งเดียว 45 นาทีก่อนเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองชัก ไม่มีผลเพิ่ม onset ของการชัก , จำนวนหนูที่ชักและจำนวนหนูที่ตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งใน PTZ และ strychnine model แต่ถ้าให้ nitrendipine ในขนาดเดียวกันติดต่อกันนาน 4 วัน พบว่า nitrendipine สามารถลดจำนวนหนูที่ชักและจำนวนหนูที่ตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05, \chi^2$) แต่ไม่มีผลเพิ่ม onset ของการชักใน PTZ model ($P > 0.05$, unpaired t-test)

ในการทดสอบการเสริมฤทธิ์ conventional antiepileptic drug โดย calcium channel blocker ใน PTZ model พบว่า การให้ flunarizine hydrochloride ขนาด 20 มก./กก. ทางช่องท้อง ติดต่อกัน 4 วัน ไม่มีผลเสริมฤทธิ์ของ sodium valproate ในขนาด 120 มก./กก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

—
—

ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า flunarizine hydrochloride และ nitrendipine มีผลต้านการชักได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในบาง model ซึ่งอาจมีประโยชน์ในการนำไปใช้ร่วมกับยากันชักตัวอื่นๆ เพื่อเสริมฤทธิ์ในการควบคุมการชักให้ดีขึ้นในการชักบางชนิด

ABSTRACT

Epilepsy is caused by abnormal repetitive neuronal discharge either throughout the brain (generalized epilepsy) or localized in some part of the brain (focal epilepsy).

There is markedly increase in intracellular calcium of neuronal cells during repetitive neuronal firing. Thus, the purpose of this experiment is to investigate the protective effect of calcium channel blockers, flunarizine hydrochloride and nitrendipine, against chemicals and electrical shock-induced seizure in mice.

The seizure models used in this study were pentylenetetrazol (PTZ) 50 mg/kg SC, strychnine 1.2 mg/kg IP, and maximal electroshock (MES) 11 mA for 5 sec. It was found that flunarizine hydrochloride single dose of 20 mg/kg given intraperitoneally 45 min. before inducing seizure did not delay the onset of myoclonic jerk, tonic-clonic convulsion, and did not reduce numbers of mice developed tonic-clonic convulsion and number of mice dead in PTZ model. However, flunarizine significantly decreased the number of mice developed tonic-clonic convulsion and number of death ($P < 0.05, \chi^2$) in strychnine model. Flunarizine also reduced the tonic-hindlimb convulsion induced by MES.

Chronic treatment of flunarizine IP(20 mg/kg/day) for four days did not significantly increase the onset or lessen number of mice and number of death in PTZ model.

On the other hand, in strychnine model, chronic treatment of flunarizine significantly reduced the number of mice with convulsion and number of death ($P < 0.05, \chi^2$). Chronic treatment of flunarizine also reduced tonic hindlimb convulsion in MES model.

For nitrendipine, 45 min. pretreatment with single dose of nitrendipine (100 mg/kg, IP) did not increase the onset of seizure, or decrease number of mice with tonic-clonic convulsion and number of death in PTZ model. In contrast, chronic treatment of nitrendipine for 4 days significantly decreased number of mice with seizure and number of death ($P < 0.05, \chi^2$), but did not delay the onset of tonic-clonic convulsion ($P > 0.05$, unpaired t-test).

In testing the synergistic efficacy of calcium channel blocker to conventional antiepileptic agents in PTZ model, it was found that chronic treatment of flunarizine hydr

ochloride in a dose of 20 mg/kg for 4 days did not significantly augment the efficacy of sodium valproate 120 mg/kg .

This study revealed that flunarizine hydrochloride and nitrendipine had significant protective effect in some seizure model . Thus , calcium channel blocker can have the potential role as the add-on therapy to other conventional antiepileptic drugs and may lead to better control of seizure in some type of epilepsy.

กิตติกรรมประกาศ

ในการทำวิจัยครั้งนี้ ต้องขอกราบขอบพระคุณ ผศ. ดร. จุฑามณี สุทธิสีสังข์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล อาจารย์ที่ปรึกษา และขอขอบคุณ ภก. ศรัณย์ กอสนาน ที่ให้ความอนุเคราะห์ flunarizine hydrochloride และ nitrendipine ที่นำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี