

27 JUN 1990

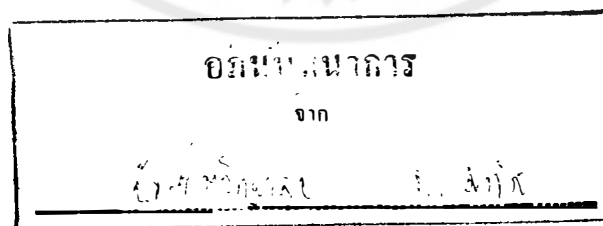
THE EFFECT OF ACUTE AND CHRONIC TREATMENT OF LITHIUM
ON MUSCARINIC RESPONSES



RUNGARUNE LUANKOSOLCHAI

๒

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(PHARMACOLOGY)



IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright by Mahidol University
1989

14703

วิทยานิพนธ์	ผลของลิเทียมต่อการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิก เมื่อได้รับยาชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง
ผู้วิจัย	นางสาวรุ่งอรุณ ล้วนโกศลชัย
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	นางสาว จุฑามาศ ลัตยวิวัฒน์ นาย อุดม จันทรรักษ์ศรี นาง ยุพิน ลังวรินทร์
วันที่สำเร็จการศึกษา	๒๖ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๓๒

บทคัดย่อ

ลิเทียมเป็นยาที่ใช้รักษาและป้องกัน โรคจิตชนิดคลุ้มคลั่งและซึมเศร้า การใช้ลิเทียมจะต้องใช้เป็นระยะเวลาานาน จึงได้ทำการศึกษาผลของลิเทียมต่อการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิก เมื่อได้รับยาชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง จากผลการทดลองพบว่า การให้ลิเทียมแบบเฉียบพลัน ความเข้มข้น 1×10^{-6} ถึง 1×10^{-2} โมล/ลิตร ในหลอดลมที่ตัดออกจากตัวหนูขาว การตอบสนองของตัวรับมัสคารินิกต่ออะเซทิลโคลีนไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อใช้ความเข้มข้นต่ำ แต่ถ้าใช้ลิเทียมขนาดสูงๆ จะเพิ่มการตอบสนองของอะเซทิลโคลีนที่ใช้ขนาดสูงๆ และเมื่อหนูขาวได้รับลิเทียมคลอไรด์ 25 และ 100 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม 2 ครั้ง ระยะเวลาห่างกัน 14 ชั่วโมง ก่อนการตัดเอาหลอดลมมาทำการศึกษา พบว่าการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิกต่ออะเซทิลโคลีนลดลง ลิเทียมคลอไรด์ขนาด 50 และ 250 มิลลิกรัม / น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม ให้เป็นเวลา 7 วัน และ 1-100 มิลลิกรัม/น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม ให้เป็นเวลา 14 วัน ทำให้เกิดการลดการหดตัวของหลอดลมได้เช่นเดียวกัน และเมื่อทำการศึกษาในรายละเอียดต่อไป เป็นที่น่าสนใจว่าการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิกที่หลอดลมโดยหนูขาวได้รับลิเทียมคลอไรด์ 50 มิลลิกรัม เป็นเวลา 7 วัน จะกลับคืนสู่สภาวะเดิมภายหลังจากหยุดให้ยา 12 ชั่วโมง และในช่วงเวลานี้ระดับยา

ในพลาสมาจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิกในหัวใจห้องบนขวา ที่ตัดออกจากร่างหนูขาว พบว่าเมื่อให้ลิเซียมคลอไรด์แบบเฉียบพลันความเข้มข้น 1×10^{-5} ถึง 1×10^{-2} โมล/ลิตร การตอบสนองของตัวรับมัสคารินิคต่ออะเซทิลโคลีนไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อหนูขาวได้รับลิเซียมคลอไรด์ 100 มิลลิกรัม / น้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม 2 ครั้ง ระยะเวลาห่างกัน 14 ชั่วโมง จะทำให้เกิดการเพิ่มการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิก ในหัวใจห้องบนขวาต่ออะเซทิลโคลีน แต่ในขณะที่ลิเซียมคลอไรด์ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัมได้รับในช่วงเวลาเดียวกันทำให้เกิดการลดการตอบสนอง ซึ่งการตอบสนองเช่นนี้ เหมือนกับการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิก ที่หลอดเลือดเมื่อได้รับลิเซียมคลอไรด์ สำหรับการศึกษาผลของลิเซียมระยะเรื้อรัง โดยหนูได้รับลิเซียมคลอไรด์ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 7 และ 14 วัน พบว่าทำให้การตอบสนองของตัวรับมัสคารินิกในหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นและลดลงตามลำดับ ในขนาดยาสูงๆ คือ 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม หนูขาวได้รับเป็นเวลา 14 วัน ทำให้เกิดการเพิ่มการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิคต่ออะเซทิลโคลีน ดังนั้นจะเห็นว่าการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิคของหัวใจ เมื่อได้รับลิเซียมคลอไรด์จะแตกต่างจากตัวรับมัสคารินิคที่หลอดเลือด ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางเดียวกัน คือลดการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิคต่ออะเซทิลโคลีน ซึ่งความแตกต่างนี้อาจเนื่องมาจากชนิดย่อยของตัวรับมัสคารินิคที่ต่างกัน หรือมีปริมาณไม่เท่ากัน

การลดการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิคที่หลอดเลือด ต่ออะเซทิลโคลีน อาจเนื่องมาจากการขัดขวางการเปลี่ยนแปลงของอินนอสลิตอล วัน ฟอสเฟต ผลสุดท้ายทำให้ระดับของอินนอสลิตอล วัน โพร ไฟโตไตรฟอสเฟตลดลง สารนี้เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มระดับของแคลเซียมอิสระในเซลล์ ซึ่งจำเป็นในการหดตัวของหลอดเลือด การตอบสนองของตัวรับมัสคารินิคในหัวใจต่ออะเซทิลโคลีน ในลักษณะที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง ขึ้นอยู่กับขนาดยาและระยะเวลาของการได้รับยา ขบวนการตอบสนองของหัวใจลักษณะเช่นนี้ค่อนข้างซับซ้อนมาก การอธิบายกลไกการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจำเป็นต้องการศึกษาต่อไป

Thesis Title THE EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC
TREATMENT OF LITHIUM ON MUSCARINIC
RESPONSES

Name Rungarune Luankosolchai

Degree Master of Science (Pharmacology)

Thesis Supervisory Committee

Jutamaad Satayavivad, Ph.D.

Udom Chantharaksri, Ph.D.

Yupin Sanvarinda, Ph.D.

Date of Graduation 26 october B.E. 2532. (1989)

ABSTRACT

Lithium is widely used for the treatment and prophylaxis of manic-depressive illness. This drug has to be administered for a long period of time so it is interesting to find out about the effects of acute and chronic treatment of lithium on muscarinic responses. From this study, Incubation of LiCl (1×10^{-6} - 1×10^{-2} M) did not alter the effects of ACh. LiCl-pretreated rats 25 and 100 mg/kg body weight, for 16 hours decreased ACh-induced bronchoconstriction. LiCl at the dose ranges of 50-250 mg/kg for 7 days, and 1-100 mg/kg for 14 days induced the decreased in ACh-induced bronchoconstriction. It is interesting to find out that pretreated rats with LiCl 50 mg/kg for 7 days, the hyposensitivity of tracheal muscarinic receptor to ACh is reversible within 12 hours after withdrawal the drug. At this time interval the plasma level of lithium chloride decreases significantly.

The responses of right atrial muscarinic receptors following acute treatment of LiCl (1×10^{-6} - 1×10^{-2} M) did not alter the effects of ACh. It was found that pretreatment with LiCl 100 mg/kg for 16 hours augmented the negative chronotropic effect while LiCl 50 mg/kg at the same interval of pretreatment attenuated the response of muscarinic receptors to ACh. When the pretreatment schedules were changed to 7 and 14 days, it was found that at 50 mg/kg, LiCl produced the increased and decreased in the negative chronotropic effects of acetylcholine, respectively. At higher dose (100 mg/kg, 14 days pretreatment) showed the increased responses to ACh.

In this study, it was found that LiCl pretreatment altered the tracheal and cardiac muscarinic responses. This effect of lithium is reversible and the presence of adequate plasma concentration is required. The possible explanation for the attenuation of tracheal muscarinic response to ACh may be due to its inhibitory effect on inositol-1-phosphates which finally resulted in the decreased level of inositol triphosphate (IP₃). IP₃ is responsible for the increased level of free calcium necessary for bronchoconstriction. Both increase and decrease of cardiac muscarinic responses to ACh were observed. These responses depended on dose and duration of LiCl pretreatment. The mechanism underlied these effects of LiCl on atrial muscarinic responses appears to be more complex and required further studies.