

The effects of chronic oral administration of verapamil on thyroid function in rat

Shabani M¹, Zahedi Asl S^{2*} and Manaheji H³

¹Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

²Endocrine and Metabolism Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran-Iran.

³Dept. of Physiology, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: Verapamil, a phenylalkylamin –type Ca²⁺ channel blocker, is widely used in the treatment of cardiovascular disorders especially as an antiarythmic and antiangina agent. Theoretically, calcium can influence thyroid function and there are evidences that Ca²⁺ channel blockers are able to interfere with thyroid function. In this study, the effects of chronic oral administration of verapamil on thyroid function of male Wistar rats were investigated.

Methods: Study was performed on 5 groups of animals; groups 1 to 3 were treated with verapamil at doses of 10, 20 and 50 mg /kg respectively for two months via oral tube. Sham group received only distilled water, while control group received neither verapamil nor distilled water. At the end of this period animals were anaesthetized, abdomen was opened and blood samples were obtained from abdominal aorta. The samples were centrifuged; sera were separated and stored at – 20 °C until the time of the assays. Total triiodothyronine (TT₃), total thyroxin (TT₄), free triiodothyronine (FT₃) and free thyroxin (FT₄), T₃ uptake levels were assayed by ELISA (DRG). Thyroid stimulating hormone (TSH) was determined by radioimmunoassay using DRG kits.

Results: Total T₄ level was significantly lower in sham (3.49 ± 0.1µg/dl) and verapamil dose 10 mg /kg (3.6±0.14) groups than in control group (4.5±0.34), while it was significantly higher in verapamil 50 mg /kg (4.24±0.2) group as compared to the sham group. Total T₃ concentration in verapamil 20 mg /kg group (62±8.9ng/dl) was decreased significantly compared to the control group (103.3±14). Free T₃ and free T₄ were significantly lower in sham group (p<0.005) compared to control group, while it was increased in verapamil groups of 20 and 50 mg /kg compared to sham group. Level of T₃ up-take was decreased significantly (p<0.005) in sham (20.97±1.49%) and verapamil 20 (20.7±1.4) mg /kg compared to control group (27.6±1), while it was higher in verapamil 10 and 50 mg /kg groups than sham group. Thyroid stimulating hormone levels were similar in all groups. There were no significant differences in the T₃/T₄ ratio and body weights on first and last day of the groups compared to control group.

Conclusion: It can be concluded that long term oral administration of verapamil doesn't have inhibitory effect on thyroid function, however it can block adverse effect of handling stress on thyroid function. Therefore, from thyroid function point of view, the drug can be used safely for the duration of this study.

Keywords: verapamil, thyroid function, long term, rats.

* Corresponding Author Email: zahedi@erc.ac.ir

مطالعه اثر تجویز خوراکی طولانی مدت وراپامیل بر روی فعالیت تیروئید در موشهای صحرایی نر

محمد شعبانی^۱، صالح زاهدی اصل^{۲*} و هما مناهجی^۳
۱- دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی
۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد
۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

دریافت: تیر ۱۳۸۴ بازبینی: اردیبهشت ۱۳۸۵ پذیرش: اردیبهشت ۱۳۸۵

چکیده

مقدمه: وراپامیل به عنوان یک مسدودکننده کانالهای کلسیمی مصرف وسیعی در اختلالات قلبی-عروقی دارد. شواهدی مبنی بر نقش کلسیم و کانالهای کلسیمی در فعالیت غده تیروئید وجود دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر مصرف طولانی مدت خوراکی وراپامیل بر روی فعالیت تیروئید است.

روشها: این تحقیق بر روی ۵ گروه از موشهای صحرایی نر انجام شد. گروههای ۱-۳ به مدت دو ماه بوسیله لوله گاواژ تحت تیمار با وراپامیل با دوزهای ۵۰، ۲۰، ۱۰ و ۰ mg/kg بودند. گروه ششم در مدت دو ماه تنها آب مقطر دریافت کردند در حالیکه گروه کنترل دارو یا آب مقطر دریافت نکردند. در پایان دوره پس از بییهوشی و باز کردن شکم خونگیری از آئورت شکمی صورت گرفت و پس از سانتیفریژ سرم آنها جدا شد. اندازه گیری هورمونهای تیروکسین توتال (TT4) و آزاد (FT4)، تری یدوتیرونین توتال (TT3) و آزاد (FT3)، جذب تری یدوتیرونین به روش الایزا و اندازه گیری هورمون محرک تیروئیدی (TSH) به روش رادیوایمونواسی انجام گرفت.

یافته ها: غلظت TT4 در گروههای ششم و دوز ۱۰ وراپامیل کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل (۳/۴±۰/۱ و ۳/۶±۰/۱ در مقایسه با ۴/۵±۰/۳؛ $p < 0.05$ ؛ $\mu\text{g/dL}$) نشان داد در حالیکه در گروه دوز ۵۰ وراپامیل (۴/۲±۰/۲) نسبت به گروه ششم افزایش معنی داری مشاهده شد. در غلظت سرمی TT3 در گروه دوز ۲۰ وراپامیل کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل (۶۲±۸) در مقایسه با ۱۰۳±۱۴ ng/dL ($p < 0.05$) وجود داشت. غلظت FT4 (ng/dL) و FT3 (pg/dL) در گروه ششم نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ($p < 0.05$) در حالیکه در گروههای دوز ۲۰ و ۵۰ وراپامیل نسبت به گروه ششم افزایش یافت. مقدار جذب تری یدوتیرونین (درصد) در گروههای ششم (۲۰/۹±۱/۴) و دوز ۲۰ وراپامیل (۲۰/۷±۱/۴) کاهش معنی داری ($p < 0.005$) نسبت به گروه کنترل (۲۷/۶±۸) نشان داد در حالیکه در گروههای دوز ۱۰ و ۵۰ وراپامیل مقدار آن نسبت به ششم افزایش یافت. اختلاف معنی داری در میزان هورمون محرک تیروئیدی، نسبت تری یدوتیرونین به تیروکسین و در اندازه گیری وزن روز اول و آخر آزمایش در گروهها مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که تجویز خوراکی طولانی مدت وراپامیل نه تنها اثر مهارری روی فعالیت تیروئید ندارد بلکه توانسته اثر احتمالی استرس ناشی از تجویز دارو روی فعالیت غده تیروئید را کاهش دهد. اثر استرس در کاهش فعالیت غده تیروئید و نفع وراپامیل در جلوگیری از این اثر نیاز به بررسی بیشتر دارد.

واژه های کلیدی: وراپامیل، فعالیت تیروئید، طولانی مدت.

مقدمه

روز افزون دارد [۱۲]. در گروه این داروها وراپامیل، نیفیدین و دیلتیازم اولین داروهایی هستند که شناخته و سنتز شدند و استفاده کلینیکی وسیعتری نسبت به بقیه داروهای این گروه دارند [۱۲]. این داروها بطور خوراکی فعال هستند و براحتی به پروتئینهای پلاسما باند می شوند. با اولین عبور حدود ۹۰-۸۰ درصد متابولیسم کبدی برای وراپامیل و دیلتیازم صورت می گیرد. وراپامیل پس از تجویز خوراکی حدود ۹۰ درصد آن جذب می شود و شروع اثر آن تقریباً ۳۰ دقیقه پس از تجویز می باشد [۸]. اغلب داروهای مورد استفاده در کلینیک در کنار اثرات شفا بخشی،

مسدودکننده های کانالهای کلسیمی دارای طیف وسیعی از عملکرد هستند. استفاده از داروهای بلوک کننده کانالهای کلسیمی به عنوان ترکیبات پایین آورنده فشار خون، متسع کننده عروق کرونر در درمان آنژین و به عنوان ضد آریتمی در درمان بیماریهای قلب و عروق مصرف

پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:

zahedi@erc.ac.ir