

การศึกษาฤทธิ์ต่อหัวใจของไฮดรอลาซีนในหนูขาว



นางสาว เกียรติบังอร จินดากุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สหสาขาวิชาสรีรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2527

ISBN 974-563-262-7

010016

STUDIES ON CARDIAC ACTIONS

OF HYDRALAZINE IN RATS

MISS GIATIBUNGON JINDAGUL

A thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Sciences

Inter-Department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1984

Thesis Title Studies on cardiac actions of hydralazine in rats.

By Miss Giatibungon Jindagul

Inter-Department Physiology

Thesis Advisor Dr. Prasert Songkittiguna



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

..... *S. Bunnag* Dean of Graduate School

(Associated Professor Supradit Bunnag, Ph.D).

Thesis Committee

..... *Dr. Ayusa Pichaicharnnarong* Chairman

(Professor Dr. Ayusa Pichaicharnnarong).

..... *Prasert Songkittiguna* Member

(Dr. Prasert Songkittiguna).

..... *Choogart Suanthapree* Member

(Assistant Professor Dr. Choogart Suanthapree).

..... *Amnuay Thithapandha* Member

(Associated Professor Dr. Amnuay Thithapandha).

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University.

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาฤทธิ์ต่อหัวใจของไฮดรอลาซีนในหนูขาว
ชื่อนิสิต นางสาว เกียรติบังอร จินดากุล
อาจารย์ที่ปรึกษา ดร.ประเสริฐ ทรงกิตติคุณ
สหสาขาวิชา สรีรวิทยา
ปีการศึกษา 2526



บทคัดย่อ

ไฮดรอลาซีนใช้เป็นยาลดความดันโลหิต แต่อย่างไรก็ตามกลไกในการลดความดันโลหิต และผลของไฮดรอลาซีนต่อหัวใจยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด รายละเอียดเกี่ยวกับผลของไฮดรอลาซีนต่อหัวใจซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญในการดำรงชีวิต ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่ดีพอ ด้วยเหตุนี้จึงได้ทำการศึกษาผลของไฮดรอลาซีนขนาดต่าง ๆ ต่ออัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต ทั้งในหนูที่ถูกวางยาสลบและในหนูที่ถูกทำลายระบบประสาทส่วนกลาง

ไฮดรอลาซีนขนาด 2, 4, 6, 12 และ 16 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เมื่อให้เข้าทางหลอดเลือดดำในหนูที่ถูกวางยาสลบ สามารถลดความดันโลหิตพร้อมกับลดอัตราการเต้นของหัวใจ แต่ในหนูที่ถูกทำลายระบบประสาทส่วนกลาง สามารถลดเฉพาะความดันโลหิต แต่ไม่ลดอัตราการเต้นของหัวใจ ไฮดรอลาซีนขนาด 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และโยฮิมบิน (Yohimbine) ขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ไม่มีผลต่อการเพิ่มความดันซิสโตลิกซึ่งเกิดจากฤทธิ์ของแอดรีนาลีน

เฟนโตลามีน (phentolamine) ซึ่งเป็น α_1 และ α_2 adrenoceptor blocker ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะขัดขวางการเพิ่มความดันซิสโตลิก และอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากฤทธิ์ของแอดรีนาลีน

ฮาโลเพอริดอล (Haloperidol) ซึ่งเป็น dopamine receptor blocker ขนาด 0.214 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม สามารถลดความดันโลหิตโดยไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ ทั้งในหนูที่ถูกวางยาสลบและในหนูที่ถูกทำลายระบบประสาทส่วนกลาง เมื่อให้ฮาโลเพอริดอลเป็น pretreatment ก่อนให้ไฮดรอลาซีน 30 นาที ทางหลอดเลือดดำ จะทำให้ความดันโลหิตลดลงไปอีก แต่อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงเฉพาะในหนูที่ถูกวางยาสลบเท่านั้น ส่วนในหนูที่ถูกทำลายระบบประสาทส่วนกลางอัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง

ไฮดรอลาซีน 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ให้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังในหนูปกติ ติดต่อกันทุกวัน เป็นเวลา 15 และ 30 วัน ไม่มีผลต่ออัตราการเต้นและความแรงในการบีบตัวของหัวใจหนุส่วน atrium ที่ตัดออกมาออกตัว

จึงอาจจะสรุปได้ว่ากลไกในการลดความดันโลหิตของไฮดรอลาซีนไม่เกี่ยวข้องกับ α - adrenoceptor แต่ไฮดรอลาซีนมีผลร่วมกับ Dopamine receptor blocker เช่น ฮาโลเพอริดอล โดยทำให้ความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจลดลงอย่างเด่นชัด ดังนั้นการใช้ไฮดรอลาซีนร่วมกับฮาโลเพอริดอลเพื่อลดความดันโลหิต จึงมีค่าควรแก่การศึกษาในสัตว์ทดลอง species อื่นอีก รวมทั้งในมนุษย์ด้วย

Thesis Title STUDIES ON CARDIAC ACTIONS OF HYDRALAZINE IN RATS.
Name MISS GIATIBUNGON JINDAGUL
Thesis Advisor DR. PRASERT SONGKITTIGUNA
Inter-Department PHYSIOLOGY
Academic Year 1983



ABSTRACT

Hydralazine has been in use as an antihypertensive agent. However, both hypotensive mechanism and cardiac responses produced by hydralazine have not yet been concluded. The information on the effect of hydralazine on heart, the vital organ, is not well-documented. Therefore, the effects of various doses of hydralazine on heart rate and blood pressure are studied in anaesthetized and pithed rats.

The various doses of hydralazine, 2, 4, 6, 12 and 16 mg/kg, were given intravenously, lowered blood pressure accompanied by a decrease in heart rate in anaesthetized rats, whereas in pithed rats, only blood pressure was decreased but the heart rate did not change significantly ($P > 0.05$). Neither hydralazine, 2 mg/kg, nor yohimbine, 0.25 mg/kg affected the increase in systolic blood pressure and heart rate produced by noradrenaline (10 μ g) in anaesthetized rats ($P > 0.05$).

Phentolamine, an α_1 and α_2 -adrenoceptor blockers, 2 mg/kg antagonized the change in systolic blood pressure induced by noradrenaline

($P < 0.001$), whereas the increase in heart rate was enhanced. Haloperidol, (a dopamine receptor blocker, 0.214 mg/kg), lowered mean blood pressure without any effect on the heart rate of both anaesthetized and pithed rats. Pretreatment of both anaesthetized and pithed rats for 30 min with haloperidol then hydralazine (2 mg/kg) given i.v., the hypotensive effect was markedly enhanced ($P < 0.005$). The heart rate in this experiment was significantly decreased only in anaesthetized rat, while the heart rate of the pithed rat was unaffected.

Chronic pretreatments of rats with hydralazine every day for 15 and 30 days did not show any significant different ($P > 0.05$) both in heart rate and force of contraction of isolated atria.

It may be conclude that the hypotensive mechanism of hydralazine dose not involve the blockade of α -adrenoceptor. Dopamine receptor blockade prior to hydralazine administration results in markedly decrease in blood pressure and heart rate. It is suggested, therefore, that the combination of hydralazine with haloperidol is worth studying in the other species of animal including man for their cardiovascular effects.



ACKNOWLEDGEMENT

With the most sincerity, I wish to express my gratitude and appreciation to Dr. Prasert Songkittiguna for his helpful guidance, and also to Dr. Choogiart Sucanthapree my coadvisor.

I am grateful to Dr. Theerasak Thavornthon, Chief of the Physiology Department and the Dean of the Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University for their permission and encouragement to do the experiments here.

I am also thankful to Miss Somsri Rasmidatta, the Chief of the Pharmacology Department, for her kindness and interest during the study.

I am grateful to Mrs. Ampai Kooramasuwan for typing the manuscript.

Lastly I would like to thank all other staff members in the Department of Physiology and Pharmacology, School of Dentistry, Chulalongkorn University for their great help and moral support.

Table of Contents



	<u>Page</u>
Abstract (Thai)	i-ii
Abstract (English)	iii-iv
Acknowledgement	v
List of Figures	vi-viii
List of Tables	ix-xi
The following drugs were used	xii
Introduction	
- Hypertension	1-6
- Hydralazine	7-14
Materials and Methods	14-20
Results	20-28
Data	29-65
Discussion	66-70
Summary	71
References	72-79
Biography	80

List of Figures

<u>Figure</u>		<u>Page</u>
1.1	The effect of hydralazine 2 and 4 mg/kg on blood pressure and heart rate in anaesthetized rats.	29a
1.2	The effect of hydralazine 6 and 12 mg/kg on blood pressure and heart rate in anaesthetized rats.	30a
1.3	The effect of hydralazine 16 mg/kg on blood pressure and heart rate in anaesthetized rats.	31a
1.4	The effects of hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg on mean blood pressure of anaesthetized rats. (measured at maximal hypotensive effect).	32a
1.5	The effects of hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg on heart rate of anaesthetized rats. (measured at maximal hypotensive effect).	33a
2.1	The effect of hydralazine 2 and 4 mg/kg on blood pressure and heart rate in pithed rats.	34a
2.2	The effect of hydralazine 6 and 12 mg/kg on blood pressure and heart rate in pithed rats.	35a
2.3	The effect of hydralazine 16 mg/kg on blood pressure and heart rate in pithed rats.	36a
2.4	The effects of hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg i.v. on mean blood pressure of pithed rats (measured at maximal hypotensive effect).	37a

<u>Figure</u>		<u>Page</u>
2.5	The effects of hydralazine 2, 4, 6, 12,16 mg/kg i.v. on heart rate of pithed rats (measured at maximal hypotensive effect).	38a
3.1	Antagonism of noradrenaline (10 μ g) on the hypotensive effects of yohimbine (0.25 mg/kg).	39a
3.2	Antagonism of noradrenaline (10 μ g) on the hypotensive effects of hydralazine (2 mg/kg).	40a
3.3	Antagonism of noradrenaline (10 μ g) on the hypotensive effects of Phentolamine (2 mg/kg).	41a
3.4	Antagonism of noradrenaline (10 μ g) on the hypotensive effects of yohimbine (0.25 mg/kg) in anaesthetized rats.	42a
3.5	Effects of noradrenaline (10 μ g) on the heart rate of yohimbine (0.25 mg/kg), Hydralazine (2 mg/kg), and Phentolamine in anaesthetized rats.	43a
4.1	The effect of haloperdol (0.214 mg/kg) on the cardiovascular effects of hydralazine (2 mg/kg) in anaesthetized rats.	44a
4.2	The effect of haloperidol (0.214 mg/kg) on the cardiovascular effects of hydralazine (2 mg/kg) in pithed rats.	45a
4.3	The effects of haloperidol (0.214 mg/kg) on the hypotensive action of hydralazine (2 mg/kg) in anaesthetized and pithed rats.	46a

<u>Figure</u>		<u>Page</u>
4.4	The effects of haloperidol (0.214 mg/kg) on the heart rate of hydralazine (2 mg/kg) in anaesthetized and pithed rats.	47a
5.1	The effect of chronic pretreatment of rats with hydralazine (2 mg/kg) for 15 days on the rate of beating and force of contraction of rat isolate atria.	48a
5.2	The effect of chronic pretreatment of rats with hydralazine (2 mg/kg) for 30 days on the rate of beating and force of contraction of rat isolate atria.	49a

List of Tables

<u>Table</u>		<u>Page</u>
1.1	The time-course effect of hydralazine (2, 4, 6, 12, 16 mg/kg i.v.) on a change of mean blood pressure in anaesthetized rats.	50
1.2	The mean changes and the percentage of mean change in the blood pressure of anaesthetized rats with increasing dose of hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg. The changes are expressed as mean \pm s.e.m. for each dose of hydralazine. (measured at maximal hypotensive effect).	51
1.3	The time-course effect of hydralazine (2, 4, 6, 12, 16 mg/kg i.v.) on mean change in heart rate with s.e.m. in anaesthetized rats. (The data in this table are the changes from control at 0. min.).	52
1.4	The mean change on heart rate of anaesthetized rats with increasing dose of hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg. The changes are expressed as mean \pm s.e.m. for each dose of hydralazine (measured at maximal hypotensive effect).	53
1.5	The cardiac response of hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg in anaesthetized rats.	54
1.6	The percentage change of heart rate produced by hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg in pithed rats.	55

<u>Table</u>	<u>Page</u>
2.1 Time course effect of hydralazine (2, 4, 6, 12, 16 mg/kg i.v.) on mean changes in blood pressure with s.e.m. in pithed rats. The data in this table are the changes from control at 0 min.	56
2.2 The mean changes on the blood pressure of pithed rats with increasing dose of hydralazine 2, 4, 6, 12 and 16 mg/kg. The changes are expressed as mean \pm s.e.m. for each dose of hydralazine (measured at maximal hypotensive effect).	57
2.3 Time course effect of hydralazine (2, 4, 6, 12, 14 mg/kg i.v.) on the changes in heart rate with s.e.m. in pithed rats. The data in this table are the changes from control at 0 min.	58
2.4 The mean change on heart rate of pithed rats with increasing doses of hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg. The changes are expressed as mean \pm s.e.m. for each dose of hydralazine (measured at maximal hypotensive effect).	59
2.5 The cardiac response of hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg in pithed rats.	60
2.6 The dual action of hydralazine 2, 4, 6, 12, 16 mg/kg in pithed rats.	61

<u>Table</u>	<u>Page</u>
3.1 Effects of noradrenaline (10 μ g) on systolic blood pressure and heart rate before and after yohimbine (0.25 mg/kg) or hydralazine (2 mg/kg) or phentolamine (2 mg/kg) pretreatment in anaesthetized rats.	62
3.1a Effects of noradrenaline (10 μ g) on systolic blood pressure and heart rate before and after yohimbine (0.25 mg/kg) or phentolamine (2 mg/kg) pretreatment in anaesthetized rats. (measured about 30 min after drug administration).	63
4.1 The effects of Haloperidol (0.214 mg/kg) on the hypotensive of hydralazine (2 mg/kg) in anaesthetized rats and pithed rats.	64
5.1 Effect of chronic pretreatment of rats with hydralazine (2 mg/kg) for 15 and 30 days on the rate of beating and force of contraction of rat isolated atria.	65

The following drugs were used :

Hydralazine hydrochloride (Ciba - Geigy) .

Urethane (May & Baker) .

(⁺) Noradrenaline hydrochloride (Sigma) .

Yohimbine hydrochloride (Sigma) .

Haloperidol (Welding & CO. Hamburg) .

Phentolamine hydrochloride (Ciba - Geigy) .
