

ผลของยาบริโมนิดีนที่ให้โดยการกิน ต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด
การทำงานของไต และสมดุกรด-เบสในสุนัข



นายศิราม สุวรรณวิทย์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาสัตววิทยาการสัตว ภาควิชาสัตววิทยา


คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5066-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF BRIMONIDINE INGESTION ON CARDIOVASCULAR,
RENAL FUNCTION AND ACID-BASE BALANCE IN DOGS



Mr. Siram Suwanwipat

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Veterinary Physiology

Department of Physiology
Faculty of Veterinary Science
Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-5066-8

ศிரาม สุวรรณวิทย์ : ผลของยาบริโมนิดีนที่ให้โดยการกิน ต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด การทำงานของไต และสมดุลกรด-เบสในสุนัข (EFFECT OF BRIMONIDINE INGESTION ON CARDIOVASCULAR, RENAL FUNCTION AND ACID-BASE BALANCE IN DOGS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.สพ.ญ.ดร.ชลลดา บุรณกาล อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ.น.สพ. ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร จำนวนหน้า : 59 หน้า ISBN 974-17-5066-8

ทำการศึกษาผลของบริโมนิดีนซึ่งเป็นยาในกลุ่มแอลฟาทู อะดรีเนอร์จิก อะ โกนิสต์ในสุนัขต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด การทำงานของไตและสมดุลกรด-เบสในสุนัข 10 ตัวโดยแบ่งสัตว์ทดลองออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มแรกได้รับยาบริโมนิดีนโดยการกินขนาด 0.2 มก./กก.และกลุ่มที่สองได้รับในขนาด 0.5 มก./ กก. ทำการวัดค่าความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจต่อเนื่อง ส่วนการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การวัดอุณหภูมิทางทวารหนัก อัตราการหายใจ ค่าปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเลือด ค่าของแข็งในพลาสมา ค่าน้ำตาลและ การวิเคราะห์แก๊สในกระแสโลหิต จะกระทำก่อนและ 3 ชม. หลังให้ยา บริโมนิดีน โดยวัดชั่วโมงละครั้ง และทำการวัดอีกครั้งหลังให้ยาด้านฤทธิ์จำเพาะ ได้แก่ โยฮิมบิน ไฮโดรคลอไรด์ นอกจากนี้ทำการวัดค่าการทำงานของไตอื่น ได้แก่ อัตราการกรอง ปริมาณพลาสมา และโลหิตที่ไปเลี้ยงไตและสัดส่วนการกรองของอิเล็กโทรไลต์รวมถึงออสโมล่าและ ฟรีวอเตอร์เคลียแรนส์ โดยจะทำการก่อนและในช่วงชั่วโมงที่ 4-5 หลังได้รับยาบริโมนิดีน และวัดซ้ำอีกครั้งหลังให้ยา โยฮิมบิน ผลการศึกษาพบว่าหลังให้ยา ค่าเฉลี่ยความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการกรอง อัตราการไหลของพลาสมา และโลหิตไปเลี้ยงไต อัตราการหายใจ และปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเลือดมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ ระยะเวลาพี-อาร์ จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และค่าการสัดส่วนการขับทิ้งของโซเดียมมีค่าเพิ่มสูงขึ้น โดยพบว่าขนาดยาต่ำ (0.2 มก./กก.) กลับส่งผลกระทบต่ออัตราการไหลของโลหิตไปเลี้ยงไตและอัตราการกรองมากกว่าที่ขนาดยาที่สูง (0.5 มก./กก.) การศึกษานี้ไม่พบผลการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนของสมดุลกรด-เบสในกระแสโลหิต หลังให้ โยฮิมบิน ไฮโดรคลอไรด์ซึ่งจัดเป็นแอลฟาทู อะดรีเนอร์จิก แอนตาโกนิสต์ เข้าสู่หลอดเลือดดำ ค่าพารามิเตอร์เกือบทั้งหมดกลับเข้าสู่ระดับเดียวกับขณะเริ่มต้นการทดลอง ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าบริโมนิดีนมีผลลดการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด อัตราการหายใจ ปริมาณโลหิตไปเลี้ยงไตรวมทั้งการทำงานของไตโดยการออกฤทธิ์ผ่านตัวรับแอลฟาทู อะดรีเนอร์จิก ที่ขนาดยาสูงจะลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงไตมากกว่าเป็นผลให้หลอดเลือดเข้าไตมีการหดตัวน้อยกว่าการให้ยาขนาดต่ำ ผลของยาบริโมนิดีนสามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยสาร โยฮิมบิน ไฮโดรคลอไรด์ โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

ภาควิชาสรีรวิทยา

สาขาวิชาสรีรวิทยาการสัตว์

ปีการศึกษา 2546

ลายมือชื่อนิสิต.....ศิราม สุวรรณวิทย์.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4475570231 : ANIMAL PHYSIOLOGY

KEYWORD:BRIMONIDINE/CARDIOVASCULAR/RENAL FUNCTION/ACID-BASE/DOGS

SIRAM SUWANWIPAT : EFFECTS OF BRIMONIDINE INGESTION ON
CARDIOVASCULAR, RENAL FUNCTION AND ACID-BASE BALANCE IN DOGS.

THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. CHOLLADA BURANAKARL, Ph.D., THESIS

COADVISOR : PROF. NARONGSAK CHAIYABUTR, 59 pp. ISBN 974-17-5066-8

The objective of the present study was to investigate the effect of alpha 2-adrenoceptor agonist brimonidine on cardiovascular and renal function, and acid-base balance in dogs. Ten dogs were randomly divided into 2 groups, low-dose (0.2 mg/kg) and high dose (0.5 mg/kg) of brimonidine administration. Blood pressure and heart rate were measured continuously throughout the experimental period. Electrocardiography, rectal temperature, respiratory rate, hematocrit, plasma total solid, blood glucose and blood gas analysis were all performed before and 3 hour hourly after administration of brimonidine and re-measured again after yohimbine HCl was infused intravenously. Glomerular filtration rate (GFR), effective renal plasma and renal blood flow (ERPF and ERBF), fractional excretion (FE) of the electrolytes, osmolar and free water clearance were determined before and in the 4-5th hour after brimonidine ingestion and rechecked again after yohimbine was injected. Mean arterial pressure, heart rate, GFR, ERPF, ERBF, respiratory rate and hematocrit were all reduced significantly, while P-R interval and FE of sodium were increased in response to brimonidine ingestion. In low dose-group of brimonidine, renal functions were more attenuated than high dose-group. There was no apparent effect on acid-base balance. Most parameters completely reversed after alpha 2-antagonist yohimbine administration intravenously. In conclusion, brimonidine plays the role on alpha 2-adrenoceptor to produce the cardiovascular and respiratory depression and reduce ERPF, ERBF and also GFR. The higher dose of brimonidine caused less renal vasoconstriction than lower dose. The effects of brimonidine were mostly reversed by using of alpha 2- antagonist yohimbine hydrochloride.

Department of Physiology

Field of study: Animal physiology

Academic year 2003

Student's signature.....

Advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

Siram Suwanwipat

Chollada Buranakarl

Narongsak Chaiyabutr

ACKNOWLEDGEMENT

The goodness of this work is dedicated to my parents who always encourage me and give me inspiration.

I would like to express my deep gratitude to my advisor, Associate Professor Dr. Chollada Buranakarl and my co-advisor, Professor Dr. Narongsak Chaiyabutr for their kind advice, guidance, helpful consultation and constant encouragement throughout this study.

My thanks also expressed to the thesis committee for their valuable suggestions.

My sincere and warm appreciation is expressed to Mr. Somchai Pondeenana, Miss Siripen Komolvanich, Mr. Wanchai Yenpetch and Miss Petcharat Nampibul for their kind helps, provision of the faculties used in the experimental works and laboratory technical suggestions.

Finally, I am deeply grateful to my friends for their helps and kind encouragement throughout my study period.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Pages
Abstract (in Thai)	iv
Abstract (in English)	v
Acknowledgement	vi
Contents	vii
List of tables	ix
List of figures	x
Chapter 1: Introduction.....	1
Chapter 2: Literature review.....	4
Clinical application of brimonidine.....	5
Molecular biological studies of alpha 2-adrenoceptor agonists.....	9
Distribution of alpha 2-adrenoceptors in the body system.....	12
Cardiovascular effects of alpha 2-adrenoceptor agonists.....	13
Renal effects of alpha 2-adrenoceptor agonists.....	15
Effects of alpha 2-adrenoceptor agonists on other organ systems....	17
Chapter 3: Material and method.....	19
Experimental animals.....	19
Experimental protocol.....	19
Blood pressure and heart rate measurement.....	21
Measurement of renal hemodynamics.....	21
Plasma and urine analyses.....	22
Other measurements.....	23
Parameters.....	23
Data analyses.....	24
Chapter 4: Results.....	25
Cardiovascular effects of brimonidine.....	26
1. Effects of brimonidine on mean arterial pressure (MAP).....	26
and R-R interval	
2. Effects of brimonidine on ratio between MAP and R-R interval..	29
standard deviation of MAP and standard deviation of heart rate	

CONTENTS (CONTD)

	Pages
3. Effects of brimonidine on electrocardiogram.....	31
Effects of brimonidine on renal function.....	34
1. Effects of brimonidine on renal hemodynamics.....	34
1.1. Effects of brimonidine on glomerular filtration rate.....	34
1.2. Effects of brimonidine on effective renal plasma flow,..	35
renal blood flow, renal vascular resistance and filtration fraction	
2. Effects of brimonidine on fractional excretion of the electrolyte.	38
3. Effects of brimonidine on osmolar, free water clearance and....	39
urine production	
Effects of brimonidine on other parameters.....	40
1. Effects of brimonidine on respiratory rate and.....	40
rectal temperature	
2. Effects of brimonidine on hematocrit and total solid.....	42
3. Effects of brimonidine on blood glucose level.....	43
4. Effects of brimonidine on plasma osmolarity and concentration	44
of electrolyte	
5. Effects of brimonidine on blood gas analysis.....	45
Chapter 5: Discussion.....	46
References.....	54
Biography.....	61

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

	Pages
Table 4.1- Physical and laboratory examination-variables of all 10 dogs.....25 in the beginning of the experiment	25
Table 4.2- Mean arterial pressure (MAP) and R-R interval of low-and.....26 high-doses of brimonidine and yohimbine administrations	26
Table 4.3- Ratio between MAP and R-R interval (MAP/R-R), standard.....29 deviation of MAP (SDMAP) and HR (SDHR) of low- and high-dose groups of brimonidine administration and yohimbine intravenous injection	29
Table 4.4- P-R interval, P duration, Q-T intervals, and QRS duration of low.....32 and high-doses of brimonidine and yohimbine administrations	32
Table 4.5- P and R amplitude of low and high-doses of brimonidine and.....33 yohimbine administrations	33
Table 4.6- Effective renal plasma flow (ERPF), renal blood flow (RBF),.....35 calculated renal vascular resistance (RVR) and filtration fraction (FF) of low and high doses of brimonidine, and yohimbine administrations	35
Table 4.7- Fractional excretion (FE) of the electrolytes, sodium, potassium,..... 38 chloride, calcium and phosphorus of low and high-dose groups of brimonidine administration	38
Table 4.8- Osmolar clearance (C_{OSM}), free water clearance(C_{H_2O}) and urine..... 39 output of low and high dose of brimonidine	39
Table 4.9- The respiratory rate (RR) and rectal temperature (RT) of low and.....40 high doses of brimonidine administration	40
Table 4.10- Hematocrit (HCT) and total solid (TS) of low and high-dose..... 42 group of brimonidine administration in dogs	42
Table 4.11- Arterial plasma osmolarity and concentration of electrolytes of low-...44 And high-dose of brimonidine administration and yohimbine administration	44
Table 4.12 - Arterial blood gas analysis of low and high-dose of brimonidine..... 45 administrations and after yohimbine administration	45

LIST OF FIGURES

	Pages
Figure 2.1- The chemical structure of brimonidine in compare to clonidine 4 and apraclonidine	4
Figure 2.2- Presumed location of presynaptic and postsynaptic alpha 2-.....14 adrenoceptors in RVLM.	14
Figure 3.1- Experimental protocol time-line.....20	20
Figure 4.1- Percent changes of MAP after low and high-dose of brimonidine.....27 administrations and yohimbine intravenous injection	27
Figure 4.2- Percent changes of R-R interval after low and high-dose of28 brimonidine administrations and yohimbine injection	28
Figure 4.3- Electrocardiograph tracing obtained from each period before..... 31 and after brimonidine, and after yohimbine administrations	31
Figure 4.4- Glomerular filtration rates of low- and high-dose groups of.....34 brimonidine administration and also reversed effects after administration of yohimbine	34
Figure 4.5- Renal blood flow (RBF) of low- and high-dose groups of.....36 brimonidine administration and reversed effects after administration of yohimbine	36
Figure 4.6- Percent changes of renal vascular resistance (RVR) of low- and..... 37 high-dose groups of brimonidine administration and also reversed effects after administration of yohimbine.	37
Figure 4.7- Percent changes of respiratory rate (RR) after low and high-dose..... 41 of brimonidine administrations and yohimbine injection	41
Figure 4.8- Blood glucose level after low and high dose of brimonidine and.....43 also reversed effect after administration of yohimbine	43