

**EFFECT OF PHENYLPROPANOLAMINE ALONE AND
IN COMBINATION WITH CHLORPHENIRAMINE
ON BLOOD PRESSURE IN RATS**

SAOWALAK SAWANGDEE

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2006

ISBN 974-04-6942-6

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

ผลของเฟนิลโพรพานอลามีนเดี่ยวและที่ใช้ร่วมกับ คลอร์เฟนิรามีน ต่อความดันโลหิตในหนูขาว
(EFFECT OF PHENYLPROPANOLAMINE ALONE AND IN COMBINATION
WITH CHLORPHENIRAMINE ON BLOOD PRESSURE IN RATS)

เสวาลักษณ์ สว่างดี 4536879 PYBS/M

วท.ม. (เภสัชศาสตร์ชีวภาพ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ยูดี วงษ์กระจ่าง, M.S. (PHYSIOLOGY),
สุจิตรา ทองประดิษฐ์โชติ, Ph.D. (PHARMACEUTICAL SCIENCES)

บทคัดย่อ

Phenylpropanolamine (PPA) เป็นยาในกลุ่ม sympathomimetic agent ที่ออกฤทธิ์กระตุ้น alpha-adrenergic receptor ได้มีการใช้ PPA อย่างแพร่หลายในรูปแบบของยาเดี่ยวหรือยาผสมมาทำเป็น nasal decongestant นอกจากนี้ยังใช้ PPA ในขนาดสูงสำหรับเป็นยาลดความอ้วน จากการศึกษา pharmacoepidemiology ในปี ค.ศ. 2000 ของ PPA พบว่าการใช้ PPA มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง อย่างไรก็ตามรายงานความสัมพันธ์ของการเกิดเลือดออกในสมองจากการใช้ PPA ในการรักษาอาการหวัดซึ่งมักมี chlorpheniramine (CPM) ผสมอยู่ไม่ชัดเจน (PPA ขนาด 0.3 มก./กก. ผสม CPM ขนาด 0.04 มก./กก.)

ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ เพื่อพิสูจน์ผลของความดันโลหิตของยา PPA เดี่ยวและที่ใช้ร่วมกับ CPM ในหนูขาว ความดันโลหิตถูกวัดที่หางหนูโดยเครื่องวัดความดันโลหิต ก่อนการป้อนยาจะมีการวัดค่าความดันโลหิต baseline และ หลังการป้อนยาจะวัดความดันโลหิตทุก 30 นาที จนถึง 120 นาที จากการทดลองพบว่า PPA ขนาดเท่ากับที่ใช้ในคน (0.3 มก./กก.) มีผลเพิ่มความดันโลหิตเพียงเล็กน้อย และเมื่อเพิ่มขนาด PPA เป็น 5 เท่า, 15 เท่า และ 30 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน มีผลในการเพิ่มความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ในขณะที่ CPM ขนาด 1, 3 และ 6 เท่าที่ใช้ในคน (0.04, 0.12 และ 0.24 มก./กก. ตามลำดับ) ผสมกับ PPA ในขนาดสูง 30 เท่าที่ใช้ในคน (9 มก./กก.) พบว่ามีผลลดฤทธิ์ของ PPA อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองนี้สรุปว่า CPM มีผลด้านฤทธิ์ในการเพิ่มความดันโลหิตของ PPA สารที่ใช้ในการศึกษากลไกในการต้านฤทธิ์ของ CPM คือ α -methyl-hydroxytryptamine (selective 5-HT_{2A} agonist) และ phenylephrine (alpha-adrenergic agonist) จากผลการศึกษาแสดงว่าผลของ CPM ในการลดความดันโลหิตที่ถูกชักนำให้สูงขึ้นโดย PPA อาจเนื่องจาก antiserotonergic action และ anti-alpha adrenergic action ของ CPM

เมื่อให้ยา PPA ขนาดสูงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 28 วัน พบว่ามีการสะสมฤทธิ์ในการเพิ่มความดันโลหิตของ PPA และ CPM ยังคงแสดงผลด้านฤทธิ์ได้ แต่ CPM ไม่สามารถลดความดันโลหิตจากฤทธิ์ของ PPA ภายหลังจากได้รับ PPA โดยเฉพาะในวันที่ 28 นอกจากนี้ PPA มีผลเพิ่มความดันโลหิตในกลุ่ม proestrous มากกว่ากลุ่ม non-proestrous และ กลุ่มหนูตัวผู้

EFFECT OF PHENYLPROPANOLAMINE ALONE AND IN COMBINATION WITH CHLORPHENIRAMINE ON BLOOD PRESSURE IN RATS.

SAOWALAK SAWANGDEE 4536879 PYBS/M

M.Sc. (BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES)

THESIS ADVISORS: YUVADEE WONGKRAJANG, M.S. (PHYSIOLOGY),
SUCHITRA THONGPRADITCHOTE, Ph.D. (PHARMACEUTICAL SCIENCES)**ABSTRACT**

Phenylpropanolamine (PPA) is a sympathomimetic drug that exerts its effect mainly through the alpha-adrenergic receptor. It is used alone or in combination with other compounds in prescription and over-the-counter (OTC) drug products as a nasal decongestant. PPA alone in high doses is also used as an appetite suppressant OTC weight control drug. A pharmacoepidemiological study reported by The Hemorrhagic Stroke Project in the year 2000 suggested an association between high dose PPA and hemorrhagic stroke. However, the hemodynamic effect of PPA might be altered in the presence of other compounds such as chlorpheniramine (CPM) as used in OTC cold remedy (PPA, 0.3 mg/kg plus CPM, 0.04 mg/kg).

This study was designed to investigate the effect of PPA on blood pressure in rats either administered alone or in combination with CPM. Blood pressure was measured by indirect method at the rat's tail. Before the test compound was orally administered, as the baseline value, and then every 30 minutes for 120 minutes after the administration. The results showed PPA at doses of 5, 15 and 30 times the used in humans, a significantly increased in blood pressure in a dose-dependent manner. When high dose PPA (30 times the dose used in humans, 9 mg/kg) was co-administered with CPM at doses of 1, 3 and 6 times that used in humans (0.04, 0.12 mg/kg and 0.24 mg/kg, respectively), it was shown that CPM could reduce the hypertensive effect of PPA in a dose dependent manner. This result suggests an antagonistic effect of PPA and CPM on blood pressure. Our experiments also revealed an antagonistic action of CPM on two hypertensive agents which act on different receptors, i.e. α -methyl-hydroxytryptamine (a selective 5-HT_{2A} agonist) and phenylephrine (an alpha-adrenergic agonist). It was found that both the anti-alpha adrenergic and antiserotonergic action of CPM might be involved in the hypertensive effect of PPA.

A chronic experiment demonstrated a cumulative hypertension that could be attenuated by CPM. In contrast, CPM failed to reduce the pressor response to PPA especially on the 28th day. In addition, PPA elevated systolic blood pressure in the proestrous group more than the non-estrous group and male group.

KEY WORDS: PHENYLPROPANOLAMINE (PPA) / CHLORPHENIRAMINE (CPM) / BLOOD
PRESSURE

133 P. ISBN 974-04-6942-6