



28 MAR 1990

THE ACUTE TOXICITY OF B-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS

NIPAPAN PAKAYACHUNTAVAJANA

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULLFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(TOXICOLOGY)

IN

อภินันท์นากการ

จาก

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

1989

Copyright by Mahidol University

13940

ชื่อวิทยานิพนธ์ : การศึกษาอาการพิษเฉียบพลันของยาปิดกั้นบีต้า

ผู้วิจัย : นิภาพรรณ พากย์ฉันทวัฒน์

ปริญญา : วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (พิษวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ :

กภาพล ศรีวัฒนกุล พ.บ., พร.ด

Julian Critchley Ph.D., M.R.C.P.

กรองทอง ยุถาวร พร.ด

ยุคลพร สิริรัตนันท์ วทม.

วันที่สำเร็จการศึกษา : 1 มิถุนายน พ.ศ. 2532

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาพิษเฉียบพลันของยาปิดกั้นบีต้า เมื่อให้ propranolol ฉีดเข้าช่องท้องในหนูขาว ได้ค่า LD₅₀ อยู่ระหว่าง 50-100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม อาการพิษที่สังเกตเห็นได้ชัดเจนคือ อาการทางระบบประสาทและระบบทางเดินหายใจ จากการศึกษาพิษเฉียบพลันของยาปิดกั้นบีต้า 3 ชนิด คือ propranolol, bisoprolol และ atenolol ต่อระบบทางเดินหายใจ โดยให้ยาแต่ละชนิดทางเส้นเลือดดำในหนู 2 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่ง เป็นหนูที่ได้รับยาสลบ pentobarbitone sodium และปล่อยให้หายใจปกติ และหนูกลุ่มที่สอง เป็นหนูที่ได้รับยาสลบเช่นเดียวกัน แต่หายใจโดยใช้เครื่องช่วยหายใจ (โดยควบคุมอัตราการหายใจ 36 ครั้งต่อนาที) พบว่าหนูในกลุ่มซึ่งปล่อยให้หายใจปกติตายเนื่องจากการกดระบบหายใจ และในหนูกลุ่มซึ่งใช้เครื่องช่วยหายใจสามารถที่จะมีชีวิตอยู่ได้นานกว่าหนูกลุ่มที่ปล่อยให้หายใจปกติ นอกจากนี้ขนาดยาที่ทำให้หนูในกลุ่มนี้ตายจะสูงกว่าหนูกลุ่มที่หายใจปกติ จากการเปรียบเทียบคุณสมบัติของยาที่ใช้พบว่า propranolol ซึ่งมีคุณสมบัติที่เรียกว่า membrane stabilizing activity มีความเป็นพิษสูงสุด ในยาปิดกั้นบีต้าทั้งสามชนิดที่ใช้ศึกษา และ atenolol มีความเป็นพิษน้อยที่สุด

จากผลการทดลองวัดค่าความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจในหนู 2 กลุ่มนี้ พบว่าไม่ว่าจะใช้ยาชนิดใด ในระยะเริ่มต้นการทดลองจะลดลงในลักษณะเดียวกัน ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าเป็นผลของคุณสมบัติปิดกั้นตัวรับบีต้าของยาปิดกั้นบีต้า ในหนูกลุ่มซึ่งใช้เครื่องช่วยหายใจ ค่า pH ในเลือดแดงเพิ่มขึ้นขณะเดียวกัน

ค่า P_{CO_2} จะลดลงในตอนเริ่มการทดลองแล้วจะคงที่ ซึ่งชี้ให้เห็นว่ามีการลด metabolism และ peripheral perfusion ในทางตรงกันข้ามในหนูซึ่งปล่อยให้หายใจปกติ ค่า pH ในเส้นเลือดแดงจะค่อย ๆ ลดลงขณะที่ค่า P_{CO_2} จะเพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ นอกจากนี้ มีข้อควรพิจารณาสำหรับความเป็นไปได้ของการเกิดการกระชกของหัวใจว่าอาจจะมีผลมาจากปริมาตรของ normal saline ซึ่งใช้เป็นตัวทาละลาย ดังนั้นจึงได้ทำการทดลองให้ normal saline เพียงอย่างเดียวที่อัตรา 0.5 มิลลิลิตรต่อนาทีในหนูกลุ่มซึ่งปล่อยให้หายใจปกติ ซึ่งเป็นอัตราเดียวกันกับที่ทำการศึกษาการเกิดพิษเฉียบพลันของยาปิดกั้นบีต้า เปรียบเทียบกับหนูอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งปล่อยให้หายใจปกติเช่นเดียวกัน แต่ได้รับยาปิดกั้นบีต้า nadolol เข้าทางเส้นเลือดดำในหนูขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่าหนูสามารถจะทนต่อปริมาตรของ normal saline ได้มากขึ้น ถ้าได้รับยาปิดกั้นบีต้าในขนาดที่ใช้รักษาร่วมด้วย นอกจากนี้ได้ขังน้ำหนักบอดหลังจากการทดลองเสร็จสิ้นแล้ว และนำใบอบแห้งแห้งจนน้ำหนักคงที่ นำมาหาอัตราส่วนน้ำหนักบอด : น้ำหนักบอดอบแห้ง แล้วใช้เป็นสิ่งที่ชี้ถึงการเกิดภาวะน้ำท่วมบอดในหนู พบว่าหนูกลุ่มที่ปล่อยให้หายใจปกติและได้รับยาจะมีค่าอัตราส่วนสูงกว่าหนูกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งชี้ให้เห็นว่า การให้ยาปิดกั้นบีต้าแก่หนูทำให้หนูทนปริมาณของเหลวในบอดเพิ่มขึ้น ค่าอัตราส่วนน้ำหนักบอดในหนูกลุ่มซึ่งใช้เครื่องช่วยหายใจ มีค่าสูงกว่าหนูกลุ่มซึ่งปล่อยให้หายใจปกติ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การใช้เครื่องช่วยหายใจไม่สามารถป้องกันการเกิดน้ำท่วมบอด

จากผลการศึกษาพบว่า การใช้เครื่องช่วยหายใจในหนูที่ได้รับยาปิดกั้นบีต้า จะทำให้หนูสามารถมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น และชี้ให้เห็นว่า ในหนูกลุ่มซึ่งปล่อยให้หายใจปกติ และได้รับยาปิดกั้นบีต้า propranolol, bisoprolol และ atenolol ตายเนื่องจากการกระชกของหัวใจ อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกของการเกิดพิษเฉียบพลันของยาปิดกั้นบีต้าที่แน่นอน ซึ่งยังต้องมีการศึกษาต่อไป

Thesis Title : THE ACUTE TOXICITY OF B-ADRENOCEPTOR
ANTAGONISTS

Name : Nipapan Pakayachuntavajana

Degree : Master of Science (Toxicology)

Thesis Supervisory Committee:

Kampon Sriwatanakul, M.D., Ph.D.

(Major Advisor)

Julian Critchley, Ph.D., M.R.C.P.

(Co-advisor)

Krongtong Yoovathaworn, Ph.D.

(Co-advisor)

Yukolporn Sinrachatanant, M.Sc.

(Co-advisor)

Date of Graduation : 1 June B.E. 2532 (1989)

ABSTRACT

The acute toxicity of propranolol was performed by giving various doses of propranolol intraperitoneally to rats. The LD₅₀ value could be estimated to fall between 50-100 mg/kg. In experiment examining the acute toxicity of B-adrenoceptor antagonists, propranolol, bisoprolol or atenolol were administered intravenously to anaesthetized spontaneously breathing and artificially ventilated rats. In these experiments spontaneously breathing rats appeared to die from respiratory arrest. Artificial ventilation lengthened the survival time and increased the lethal dose significantly. Propranolol with its high degree of membrane stabilizing activity is by far the most toxic of the three B-blockers. Atenolol was the least toxic on a dose basis. The mean arterial blood pressure and heart rate for each of the three B-blockers in spontaneously breathing and artificially ventilated rats initially declined in

similar manners, which can be ascribed to beta adrenoceptor antagonist activity. In artificially ventilated rats arterial pH rose steadily during infusion while Pco₂ initially fell and then was maintained fairly constant indicating reduced metabolism and peripheral perfusion. On the other hand, in spontaneous breathing rats, arterial pH steadily fell during the infusion while arterial Pco₂ rose steadily during the infusion indicating CO₂ retention.

It was a consideration of this project to study the possibility that respiratory depression was enhanced in these experiments with the infusion of considerable volumes of fluid. Therefore a control group of spontaneously breathing rats receiving saline infusion alone at the rate of 0.5 ml/min was compared with another group receiving intravenous bolus of nadolol at the dose of 10 mg/kg. It is likely that the volume of intravenous fluid which can be acutely tolerated is increased by therapeutic dose of B-blocker. Lung wet weight to dry weight ratio of the rats was used as an index for the presence of pulmonary oedema. The ratios of bisoprolol and atenolol in the spontaneously breathing rats were significantly higher than those of control rats. This suggests that increased lung fluid in the B-blocker infused rats was due presumably to pulmonary oedema. The mean ratios for the artificially ventilated bisoprolol and atenolol infused rats were higher than those from the spontaneously breathing rats and it is not likely that the protective action of positive pressure ventilation was by preventing the development of pulmonary oedema.

In conclusion, ventilation was clearly demonstrated to increase the mean lethal dose of the B-adrenoceptor antagonists. The experiment definitely indicated that propranolol, bisoprolol and atenolol in the unventilated rats, caused death by respiratory depression. The actual mechanism of respiratory depression caused by B-blocker toxicity is as yet known. Further work is required to investigate this mechanism.