

Thesis Title            The Effect of Antihypertensive Drugs  
                            on Vasopressin Release.

Name                    Miss. Wandee Sriiamsaard

Thesis For            Master of Science in Pharmacology  
                            Chiang Mai University, 1981

**ABSTRACT**

Hemorrhage is the powerful stimulus for release of vasopressin but it is uncertain that the hypotension or hypovolemia or both cause vasopressin release. The object of this thesis is to investigate whether hypotension per se would elicit vasopressin release. The study was carried out both in the water-loaded rat under ethanol anesthesia and in the pentobarbital anesthetized dog, and the hypotension was induced by antihypertensive drugs : diazoxide, dihydralazine, methyldopa and clonidine. The anti-diuresis with the profile of response similar to that of hormone vasopressin in the rat, and increased plasma levels of vasopressin in the dog were used as evidence for vasopressin release. In the water-loaded rat under ethanol anesthesia, intravenous injections of diazoxide and dihydralazine produced antidiuresis which occurred concurrently with the fall in blood pressure. Methyldopa produced

diuresis as well as antidiuresis. Clonidine produced only diuresis. In the pentobarbital anesthetized dog; diazoxide, dihydralazine, methyldopa except clonidine caused an increase in plasma vasopressin, and the amount of vasopressin appeared to be associated with the fall in blood pressure. The plasma vasopressin continuously increased with the progressive fall of blood pressure and the recovery of blood pressure was accompanied by a decline in the vasopressin concentration. The maximum falls of blood pressure caused by diazoxide, dihydralazine and methyldopa were  $42.8 \pm 4.2\%$ ,  $28.7 \pm 2.8\%$  and  $21.5 \pm 3.9\%$ , with the increased vasopressin levels of  $4.77 \pm 1.0$ ,  $5.08 \pm 0.66$  and  $2.77 \pm 0.52$  times of the control, respectively. At the comparable hypotensive response, between 21 - 25 mmHg, it was found that dihydralazine caused the highest increase of plasma vasopressin. On the contrary, with clonidine, the decrease of plasma vasopressin was observed during the hypotensive period. The level of plasma vasopressin was found to be  $0.24 \pm 0.02$  times of the control, at the maximum fall in blood pressure of  $26.4 \pm 2.2\%$ .

The present investigation therefore confirms that the release of vasopressin is occurred simultaneously with the hypotension, and the release is probably via the reflex response to hypotension. It is thought that the suppression of vasopressin release caused by clonidine might be due to its direct action on the neurosecretory cells., which can overcome the reflex in response to hypotension.

ชื่อ เว่องวิทยาภิพันธ์

การศึกษาผลของยาสตความดันโลหิตจากการหลั่ง vasopressin

ชื่อผู้เขียน

นางสาว วรรณา ศรีเวียงสะอุด

วิทยาภิพันธ์

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชา เภสัชวิทยา

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ๒๕๖๔

บทคัดย่อ

การเสียเลือด เป็นหัวกระซิบสำคัญที่ทำให้มีการหลั่งฮอร์โมน vasopressin แต่การหลั่งฮอร์โมน vasopressin เป็นจากการเสียเลือดเนื้้อาจจะเกิดจากก้าวที่ความดันโลหิตลด หรือก้าวที่ปั๊มการทำงานเดือดลดลง หรือเกิดจากสาเหตุที่ส่องร่วมกัน รศตุประสงค์ ของการรักษาศีริ เพื่อศึกษาถึงผลของก้าวที่ความดันโลหิตลดเพียงอย่างเดียวจะมีผลทำให้มี ก้าวหลั่งฮอร์โมน vasopressin ได้หรือไม่ การศึกษานี้ใช้กระทำการในหมูข้าวที่สลบและได้รับน้ำ ماءแล้ว (water-loaded rat under ethanol anesthesia) และในสุนัขที่สลบ (pentobarbital anesthetized dog) หลักฐานที่ใช้เพื่อสนับสนุนว่ามีการหลั่งฮอร์โมน vasopressin ได้แก่ ก้าวที่ปั๊มการทำงานปั๊มส่วนร่างกายเดียวที่คล้ายกับฤทธิ์ของฮอร์โมน vasopressin ในการทำลายในหมูข้าว และการเพิ่มระดับฮอร์โมน vasopressin ในผลลัพธ์ในการทดลองในสุนัข การทำให้ความดันโลหิตลดทำโดยการให้ยาลดความดัน โลหิต คือ: diazoxide, dihydralazine, methyldopa และ clonidine จากการทดลองในหมูข้าวพบว่า ในขณะที่ทำให้ความดันโลหิตลดโดยการฉีดยา diazoxide และ dihydralazine เช้าทางทดลองเสียค่านั้น มีผลทำให้ปั๊มส่วนร่างกายเดียว methyldopa มีผลทำให้ทั้งปั๊มส่วนร่างกายเดียวและลดลง ส่วนยา clonidine มีผลทำให้ปั๊มส่วนร่างกายเดียว เป็นอย่างเดียว จากการทดลองในสุนัขที่สลบพบว่ายา diazoxide, dihydralazine, methyldopa ยกเว้น clonidine มีผลทำให้ฮอร์โมน vasopressin หลั่งเพิ่มขึ้น และ

ปริมาณของฮอร์โมนที่เพิ่มขึ้นเมื่อสัมผัสรับความตื้นโลหิตหลอด ปัจมีแอกฮอร์โมน vasopressin จะเพิ่มขึ้นในขณะที่ความดันโลหิตลด และเมื่อความดันโลหิตกลับศีรษะสูงระดับที่ก่อนให้ยา ปัจมีแอกฮอร์โมน vasopressin ก็จะลดลงกลับสู่ระดับที่ก่อนให้ยา เช่นกัน การให้ diazoxide, dihydralazine และ methyldopa มีผลทำให้ความดันโลหิตลดมากที่สุด คือ  $39.5 \pm 4.48$ ,  $46.0 \pm 2.82$  และ  $49.5 \pm 3.23$  ตามลำดับ และทำให้การหลังฮอร์โมน vasopressin เพิ่มขึ้นเป็น  $4.07 \pm 0.07$ ,  $4.05 \pm 0.16$  และ  $4.07 \pm 0.19$  เท่าของระดับเมื่อก่อนให้ยาตามลำดับ ในระดับความดันโลหิตหลอดใกล้เสียงกัน คือระหว่าง  $49 - 45$  มิลลิเมตรปรอห นั้นพบว่า dihydralazine ทำให้การหลังฮอร์โมน vasopressin เพิ่มขึ้นมากที่สุด ส่วน clonidine ต่างจากยาลดความดันโลหิตที่อื่นๆ คือ ทำให้การหลังฮอร์โมน vasopressin ลดลงในขณะที่ความดันโลหิตลด โดยพบว่าระดับของฮอร์โมน vasopressin ในผลลัพธ์จะเป็น  $10.45 \pm 10.09$  เท่าของระดับเมื่อก่อนให้ยา และเกิดในขณะที่ความดันโลหิตลดลง  $46.5 \pm 4.09$

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การหลังฮอร์โมน vasopressin เกิดขึ้นพร้อมกับการที่มีความดันโลหิตลด และการหลังฮอร์โมนที่อาจเกิดเนื่องจาก reflex ที่เกิดตอบสนองต่อการที่ความดันโลหิตลด ในกรณีของ clonidine การหลังของ vasopressin ที่ลดลงนั้นอาจเกิดเนื่องจากฤทธิ์โดยตรงของ clonidine ต่อ neurosecretory cells ซึ่งมีผลเป็นยังมากกว่าการที่ตูนากำหนดที่เกิดตอบสนองต่อการที่ความดันโลหิตลด