

Влияние каптоприла и эпросартана на гемодинамические показатели у крыс с реноваскулярной гипертензией

К.Е. Гавриков, Н.С. Рубанова, Р.С. Хрусталева, В.А. Цырлин

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А. Алмазова Росмедтехнологий

Резюме

Целью настоящего исследования явилось сравнение влияния блокатора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла и блокатора ангиотензиновых рецепторов 1-ого типа эпросартана в равноэквивалентных дозах (в отношении гипотензивного эффекта) на некоторые гемодинамические параметры, которые изменяются при развитии гипертензии – уровень АД, его вариабельность и величину артериального барорецепторного рефлекса (БР).

Отмечено, что у крыс с реноваскулярной гипертензией средний уровень артериального давления и частоты сокращений сердца был выше, чем у нормотензивных крыс. Изменение исходных параметров гемодинамики (по сравнению с контролем) сопровождалось увеличением вариабельности артериального давления и межсистолического интервала. Хотя развитие гипертензии у крыс после пережатия почечной артерии сопровождалось снижением величины барорецепторного рефлекса, регрессионный анализ показал отсутствие зависимости между величиной артериального давления и его вариабельностью.

Каптоприл в исследуемых дозах вызывал снижение артериального давления как у нормотензивных, так и у гипертензивных крыс, не влияя на его вариабельность. Однако если у нормотензивных крыс после введения каптоприла величина барорецепторного рефлекса уменьшалась, то у крыс с реноваскулярной гипертензией препарат увеличивал барорефлекс, снижая вариабельность межсистолического интервала.

Эпросартан, так же как и каптоприл, снижал артериальное давление у всех крыс. При этом у крыс с гипертензией вариабельность артериального давления после введения блокатора ангиотензиновых рецепторов увеличивалась, несмотря на одновременное увеличение барорецепторного рефлекса.

Ключевые слова: реноваскулярная гипертензия, вариабельность артериального давления, каптоприл, эпросартан.

The captopril and eprosartan influence on hemodynamic parameters in rats with renovascular hypertension

K.E. Gavrikov, N.S. Rubanova, R.S. Chrustaleva, V.A. Tsyrlin

Almazov Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology

Resume

The aim of this investigation is the comparison of captopril and eprosartane influence on the level blood pressure, its variability and baroreceptor reflex in normal rats and rats with vasorenal hypertension.

It was shown that hypertensive rats had higher level of blood pressure, heart rate and its variability than normotensive rats. There was no relationship between arterial blood pressure and its variability in normal as well as hypertensive rats.

Captopril decreased blood pressure and had no effect on variability of blood pressure. In rats with renovascular hypertension an increased baroreflex and decreased variability of heart rate was note.

Eprosartan, as well as captopril, decreased blood pressure, but increased variability of blood pressure in rats with hypertension.

Key words: renovascular hypertension, variability of blood pressure, captopril, eprosartan.

Статья поступила в редакцию: 20.08.07. и принята к печати: 24.08.07.

Традиционно считается, что однопочечная одноклиповая модель гипертензии (одна почка, один зажим) обусловлена повышением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Увеличение активности этой системы отмечается уже через 20 мин после наложения клипсы на артерию одной почки и нефрэктомии другой, и первоначальное повышение артериального давления (АД) наблюдается через 45

мин [4]. Максимальной величины АД достигает через 3 недели после клипирования почечной артерии [8].

Поскольку активация РАС играет важную роль в становлении почечной гипертензии, представляется интересным сопоставить влияние блокаторов этой системы на некоторые гемодинамические параметры, которые изменяются при развитии гипертензии – уровень АД, его вариабельность и величину артериального бароре-

цепторного рефлекса (БР). Поэтому целью настоящего исследования явилось сравнение влияния блокатора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприла и блокатора ангиотензиновых рецепторов 1-ого типа эпросартана в равноэквивалентных дозах (в отношении гипотензивного эффекта) на эти показатели.

Материал и методы

Эксперименты проводились на 40 бодрствующих крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г. Крысы содержались в стандартных условиях, период акклиматизации был не менее 7 дней. Все оперативные вмешательства проводились под комбинированным наркозом (этанал натрия 10 мг/кг и оксибутират натрия 1 мг/кг внутривенно).

Реноваскулярная гипертензия (20 животных) моделировалась по схеме «одна почка – один зажим». Использовался экстраперитонеальный доступ к почкам. После препаровки мягких тканей и мышц почку выводили в рану, при этом одна почка (правая) удалялась, а на артерию левой почки накладывался зажим из специального сплава со стандартным просветом 0,3 мм. Почка вправлялась, раны обкалывались раствором пенициллина (100000 ЕД) и послойно зашивались. Эксперименты проводились через 4–5 недель после моделирования гипертензии. В опытах регистрировались АД, межсистолический интервал (МСИ) и проводилось тестирование кардиохронотропного компонента барорецепторного рефлекса (БР).

За 2–3 дня до экспериментов производилась катетеризация сосудов. Для регистрации АД и введения препаратов в аорту (через бедренную артерию) и бедренную вену вживлялись катетеры из полиэтилена высокого давления диаметром 0,5–0,6 мм², заполненные раствором гепарина (Гедон Рихтер, Венгрия, 1 мл стандартного раствора гепарина и 9 мл физиологического раствора).

Регистрация среднего АД и МСИ и их вариабельности осуществлялась с помощью автоматизированной установки. Установка включала тензометрический датчик АД (Bachter), аналогово-цифровой преобразователь с IBM совместимым компьютером и перьевой самописец. Информация с датчика АД по одному каналу поступала на самописец типа Р 338, где осуществлялся визуальный контроль эксперимента и велся протокол опыта, по другому каналу после усиления сигнал поступал на 10-разрядный аналого-цифровой преобразователь, после чего в оцифрованном виде поступал в ЭВМ для математической обработки. Оригинальная пользовательская программа ЭВМ позволяла с точностью до 1 мм рт.ст. определять среднее за сердечный цикл АД и с погрешностью 2 мс вычислять МСИ в диапазоне от 100 до 360 мс.

Тестирование БР и оценка его кардиотропного компонента производилась по методу Smyth et al. [9] при искусственном повышении АД, обусловленном внутривенным введением мезатона (0,1 мл разведенного физиологическим раствором в соотношении 1:40 стандартного 1 % раствора). Количественную оценку БР производили с использованием методов корреляционного и регрессионного анализов. Вычисление величины кардиохронотропного компонента БР как коэффициента линейной регрессии между скоростями изменения МСИ

и подъема АД осуществляли исходя из скоростей изменения соответствующих показателей. Коэффициент регрессии, представляющий собой тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс, отражал количественное значение величины БР.

Во всех исследованиях до начала экспериментов к животным подсоединяли катетеры для регистрации АД, БР и введения препаратов, после чего крысы на 30–40 мин помещались в экспериментальную камеру, снабженную поилкой для воды и кормом. Перед регистрацией АД, МСИ и их вариабельности производилось 3-кратное тестирование БР с перерывом по 5 мин. За величину БР принималось среднее значение трех измерений.

Исследование эффекта каптоприла, вводимого в виде водного 0,1 % раствора в дозах 1 и 3 мг/кг начинали через 15 мин после внутривенного введения препарата, эффекта эпросартана, вводимого в виде 0,1 % раствора (растворителем являлся 5 % раствор этанола) также в дозах 1 и 3 мг/кг – через 30 мин после внутривенного введения.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA.

Результаты

У нормотензивных крыс средний уровень АД составлял $101 \pm 2,4$ мм рт.ст., МСИ – $172 \pm 3,5$ мс. Вариабельность среднего АД (ВАД) у всех животных была представлена волнообразными колебаниями с непостоянной амплитудой (от 5 до 15 мм рт.ст.) и длительностью от 5 до нескольких десятков циклов. При анализе динамической регистрации АД отмечаются участки, где практически отсутствуют изменения АД, и кривые, на которых быстрые колебания АД накладываются на более медленные. Наблюдающиеся флуктуации АД не имеют явно выраженной периодической формы, характерной для дыхательной модуляции (волны второго порядка) или волн третьего порядка. Их наличие не оказывает влияние на средний уровень АД, так как его усредненные значения на соседних участках записи с разной амплитудой колебаний достоверно не различаются. Переход от стабильного АД к нестабильному также не сопровождается изменениями среднего АД. Средняя величина ВАД составляла $3,7 \pm 0,4$ мм рт.ст.

Вариабельность МСИ имеет сходный нерегулярный характер с амплитудой 5–20 мс. Наличие или отсутствие колебаний МСИ и их амплитуда не влияют на среднее значение МСИ.

При сопоставлении кривых АД и МСИ обнаруживаются участки записи, на которых значительные колебания АД происходят на фоне относительно стабильного МСИ. В то же время на других участках кривые изменений АД и МСИ имеют сходный профиль – фазе подъема АД соответствует увеличение МСИ, а спад АД сопровождается тахикардией. Однако и при подъеме, и при последующем снижении АД изменения МСИ отстают по времени от изменений АД. Визуально подобные колебания АД и МСИ имеют вид синхронных, но происходящих с фазовым сдвигом в несколько сердечных циклов относительно друг друга. Такой характер синхронных изменений АД и МСИ является преобладающим, но в некоторых случаях фазовый сдвиг между кривыми отсутствовал. Анализ записей показал, что задержка

ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У КРЫС

Параметры	Нормотензивные крысы (n=10)			Крысы с реноваскулярной гипертензией (n=10)		
	1	2	3	1	2	3
Среднее АД (мм рт.ст.)	100	82*	76*	100	83*	72*
Вариабельность АД (мм рт.ст.)	100	96	104	100	91*	86*
Межсистольный интервал (мс)	100	100	106	100	97	98
Вариабельность МСИ (мс)	100	92	92	100	78*	66*
Барорецепторный рефлекс (мс/мм рт.ст.)	100	86*	84*	100	108*	110*

1 – до введения каптоприла; 2 – после введения каптоприла в дозе 1 мг/кг; 3 – после введения каптоприла в дозе 3 мг/кг. * - $p<0,05$. Величины показателей гемодинамики даны в % к исходным. Исходные показатели приняты за 100 %.

изменения МСИ на флуктуации АД была непостоянной не только у различных животных, но и варьировалась у одного животного в течение эксперимента. Его величина могла колебаться от 1 до 15 сердечных циклов.

Однократное внутривенное введение мезатона, применявшееся для тестирования кардиохронотропного компонента БР, приводило к кратковременному повышению АД и брадикардии с быстрым возвращением параметров гемодинамики к исходному уровню. Однако эти изменения, также как и вышеописанные спонтанные колебания АД и МСИ, были, как правило, асинхронными, т.е. изменение сердечного ритма происходило с некоторой задержкой относительно начала подъема АД. Средняя величина БР составляла $1,62 \pm 0,1$ мс/мм рт.ст., а задержка – $5,6 \pm 0,6$ систолы.

У крыс с реноваскулярной гипертензией (РГ) средний уровень АД составлял $165 \pm 3,6$ мм рт.ст., МСИ – $165 \pm 3,6$ мс. Изменение исходных параметров гемодинамики (по сравнению с контролем) сопровождалось увеличением ВАД (до $5,5 \pm 0,7$ мм рт.ст.) и МСИ ($9,4 \pm 0,8$ у нормотензивных и $11,3 \pm 1,0$ у крыс с РГ). Хотя развитие гипертензии у крыс после пережатия почечной артерии сопровождалось снижением величины БР (до $0,42 \pm 0,04$ мс/мм рт.ст.), регрессионный анализ показал отсутствие зависимости между величиной АД и его вариабельностью. В то же время, у крыс с РГ ус-

тановлена отрицательная корреляционная связь между уровнем АД и величиной БР ($r=-0,53, p<0,01$).

Влияние каптоприла и эпросартана на вариабельность АД, МСИ и величину БР

Каптоприл в исследуемых дозах вызывал снижение АД как у нормотензивных, так и у гипертензивных крыс, не влияя на его вариабельность. Однако если у нормотензивных крыс после введения каптоприла величина БР уменьшалась, то у крыс с РГ препарат увеличивал БР (табл.1). При этом вариабельность МСИ у гипертензивных крыс снижалась (табл.1).

Эпросартан, так же как и каптоприл, снижал АД у всех крыс. При этом у крыс с РГ вариабельность АД после введения блокатора ангиотензиновых рецепторов увеличивалась (табл.2). У всех животных эпросартан вызывал брадикардию без существенных изменений вариабельности МСИ. Величина БР после введения эпросартана достоверно не изменялась у нормотензивных крыс, хотя наблюдалась тенденция к некоторому его снижению. В то же время, после введения препарата в дозе 3 мг/кг гипертензивным крысам БР увеличивался.

Используемый в качестве растворителя эпросартана 5 % раствор этанола на регистрируемые параметры влияния не оказывал.

ВЛИЯНИЕ ЭПРОСАРТАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У КРЫС

Параметры	Нормотензивные крысы (n=10)			Крысы с реноваскулярной гипертензией (n=10)		
	1	2	3	1	2	3
Среднее АД (мм рт.ст.)	100	87*	83*	100	78*	70*
Вариабельность АД (мм рт.ст.)	100	96	104	100	154*	176*
Межсистольный интервал (мс)	100	110	129*	100	110*	122*
Вариабельность МСИ (мс)	100	106	104	100	98	96
Барорецепторный рефлекс (мс/мм рт.ст.)	100	92	90	100	108*	120*

1 – до введения эпросартана; 2 – после введения эпросартана в дозе 1 мг/кг; 3 – после введения эпросартана в дозе 3 мг/кг. * - $p<0,05$. Величины показателей гемодинамики даны в % к исходным. Исходные показатели приняты за 100%.

Обсуждение

Известно, что АД у людей и животных в состоянии покоя подвержено изменениям различной интенсивности. Наряду с пульсовыми волнами, определяющими величину систолического и диастолического давления, существуют колебания среднего АД с большим периодом. К ним относятся волны второго (дыхательная модуляция) и третьего порядка. Описаны и более медленные волновые процессы – ультрадианные, циркадные и сезонные ритмы АД.

Волны второго и третьего порядка обычно наблюдаются в условиях наркоза. Флюктуации АД у бодрствующих людей и животных не имеют достаточно регулярной формы. Трудности визуальной дифференциации их ритмической составляющей позволили предположить, что наблюдающиеся колебания являются результатом сложения нескольких волновых процессов, имеющих разную частоту. Развитие вычислительной техники позволило подойти к математической оценке этих процессов. Благодаря накоплению в ходе наблюдения текущих значений АД за каждую систолу, образующаяся выборка обладает исчерпывающей полнотой и величина ее дисперсии является реальным количественным выражением вариабельности АД на изучаемом отрезке времени. Этот параметр, выраженный в абсолютных цифрах, а также в виде отношения к среднему значению АД (коэффициент вариабельности) широко применяется в современных исследованиях [3, 5, 6]. При этом было отмечено [7], что в общей вариабельности АД преобладают случайные, аperiodические колебания и доля ритмической составляющей не превышает 25% от суммы флюктуаций АД за сутки.

Как было показано ранее [2] и результаты наших исследований свидетельствуют о том, что у животных с реноваскулярной гипертензией ВАД, так же как и вариабельность МСИ, увеличены.

Проведенные исследования показали, что в равноэквивалентных дозах блокатор ангиотензин-превращающего фермента каптоприл и блокатор ангиотензиновых рецепторов I типа эпросартан обладают близким по выраженности гипотензивным эффектом. Однако способность препаратов у животных с моделированной гипертензией влиять на ВАД принципиально различается: каптоприл снижал вариабельность АД, в то время как эпросартан ее увеличивал. При этом оба препарата увеличивали БР, что позволяет констатировать, что характер барорефлекса не связан с ВАД. Подтверждением этого предположения являются и данные К.Е.Гаврикова и соавт. [1], показавшими, что величина БР не связана с ВАД как у нормотензивных, так и у гипертензивных крыс.

Причины различного влияния двух соединений с близким механизмом антигипертензивного действия на ВАД не установлены. В качестве предположений можно высказать следующие соображения. Каптоприл уменьшает образование ангиотензина II, одним из эффектов которого (помимо активации ангиотензиновых рецепторов) является симпатомиметическое действие и способность увеличивать выделение норадреналина из окончаний симпатических нервов. Известно, что при повышении активности симпатической нервной системы [2] ВАД увеличивается. Возможно, что именно

симпатомиметическое действие блокатора ангиотензиновых рецепторов и является причиной усиления ВАД. С другой стороны, блокада ангиотензин-превращающего фермента у крыс с артериальной гипертензией и, соответственно, снижение образования ангиотензина вызывает снижение ВАД.

Литература

1. Гавриков К.Е., Галустьян Г.Э., Цырлин В.А. Зависимость между барорецепторным рефлексом и вариабельностью артериального давления и периода сокращений сердца у крыс при артериальной гипертензии. Бюлл.экспер.биол.т мед., 1995, 119,5–7.
2. Галустьян Г.Э., Гавриков К.Е. Характеристика вариабельности артериального давления у человека и животных. Успехи физиол.наук, 1999,30,4,67–80.
3. Floras J.S., Hassan M.O., Jones J.V., Osikowska B.A., Sever P.S., Sleight P. Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. Hypertension, 1988, 11(3), 273–281.
4. Helmchen U., Kneissler U., Liard J.F., Peters G. Renin secretion in the earliest stage of Goldblatt-type hypertension in rats. Klin Wochenschr., 1972, 50(17), 841–844.
5. Mancia G. Related Articles, Links Methods for assessing blood pressure values in humans. Hypertension, 1983, 5 (5 Pt 2), III5–13.
6. Mancia G., Giannattasio C., Parati G., Failla M., Stella M.L. [Hemodynamics and pressure variability in isolated systolic hypertension. Cardiolgia. 1994, 39(12 Suppl 1), 247–250.
7. Parati G., Castiglioni P., Di Rienzo M., Omboni S., Pedotti A., Mancia G. Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. Hypertension, 1990, 16(4), 414–421.
8. Regoli D., Hess R., Brunner H., Peters G., Gross F. Interrelationship of renin content in kidneys and blood pressure in renal hypertensive rats. Arch Int Pharmacodyn Ther., 1962, 140, 416–426.
9. Smyth H.S., Sleight P.S., Pickering G.W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. Circulat. Res., 1969, 24, 109–121.