

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП (АНАПРИЛИН, АТЕНОЛОЛ, НЕБИЛЕТ) НА СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ И 11-ОКСИКОРТИКОСТЕРОИДОВ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Смирнова О.В., Федоров В.Н., Хохлов А.Л.

Ярославская государственная медицинская академия

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной причиной заболеваемости и смертности. Она является постоянно рецидивирующим заболеванием и чрезвычайно редко подвергается спонтанному обратному развитию без проводимой терапии. Частота ее увеличивается со старением популяции, и у людей старше 65 лет ХСН служит основной причиной госпитализации. ХСН встречается у 1-2% взрослого населения и значительно ухудшает прогноз жизни вне зависимости от вызвавших ее причин. Ежегодная смертность у больных с ХСН составляет 15-20%, в течение 5 лет после выявления ХСН погибает более половины больных [2,3,4].

В последнее десятилетие в терапии ХСН начали применять бета-адреноблокаторы, хотя еще 10 лет назад она являлась формальным противопоказанием к их назначению больным. Два открытия, сделанные в 80-е годы, изменили взгляд на роль бета-блокаторов в терапии ХСН. Первым стало открытие регулирующего влияния катехоламинов на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: за счет активизации β_1 -рецепторов юкстагломерулярного аппарата происходит выделение в кровь ренина с последующим образованием избыточного количества ангиотензина-II, который играет существенную роль в развитии и прогрессировании ХСН. Вторым открытием явилось выяснение того, что при различных вариантах застойной ХСН у человека и животных в миокарде «недостаточного» сердца отмечается снижение плотности β_1 -адренорецепторов [5] и уменьшение инотропной реакции на их стимуляцию, трактуемое как развитие специфической десенситизации адренергической системы сердца, обусловленной избыточной концентрацией норадреналина [6]. Бета-блокаторы, снижая избыточную симпатическую стимуляцию миокарда, приводят к ресенситизации β_1 -адренорецепторов (нормализация систолической функции) и уменьшению перегрузки кардиомиоцитов кальцием, что оказывает благоприятное влияние на релаксацию желудочков (нормализация диастолической функции). Однако, до сих пор не ясно, связан ли терапевтический эффект бета-блокаторов только с влиянием на рецепторный аппарат или же он является суммой их регулирующего действия как на рецепторную активность, так и на обмен катехоламинов в организме больного.

В условиях клиники бета-блокаторы применяются в составе комплексной терапии, включающей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, сердечные гликозиды. Лишь эксперимент позволяет оценить влияние бета-блокаторов «per se» на течение и исход хронической сердечной недостаточности. Хотя в клинике при-

меняются как кардиоселективные бета-блокаторы (атенолол, метопролол, бисопролол), так и неселективные с вазодилатирующей активностью (карведилол) [7,8,9], однако, анализируя литературные данные, не представляется возможным определить сравнительную терапевтическую эффективность бета-блокаторов различных групп.

Цель исследования: оценить влияние бета-блокаторов разных групп на содержание катехоламинов и 11-оксикортикостероидов при экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы

Тотальная хроническая сердечная недостаточность моделировалась у 75 белых беспородных крыс-самцов весом 180-200 г введением силиконового масла по 1 мл/100г веса животного в каждую плевральную полость [10]. Лечение начиналось через месяц после введения масла, когда уже происходило формирование ХСН.

Все животные были разделены на 5 групп, в каждой из которых было по 15 крыс: I группа - интактная; II - контрольная: ХСН без лечения; III группе проводилось лечение ХСН неселективным бета-блокатором пропранололом (анаприлин «Акрихин»), IV -кардиоселективным бета-блокатором атенололом (атенолол «Lannacher»), V группе проводилась терапия небивололом - суперкардиоселективным бета-1-адреноблокатором с вазодилатирующей активностью, обусловленной активацией эндогенной NO-системы (небилет «BERLINSCHMIE AG»). Исследуемые препараты вводились внутривенно ежедневно в течение 2 месяцев в дозах: анаприлин и атенолол - 5 мг/кг, небилет - 0,5 мг/кг.

Через 2 месяца лечения и 3 месяца сердечной недостаточности у животных определяли в крови и сердце концентрацию адреналина, норадреналина, дофамина, 11-оксикортикостероидов и суммарное содержание всех катехоламинов; вычисляли коэффициенты АД/НА, АД+НА/ДА [11,12,13]. Изучение данных показателей проводилось флюориметрическими методами на спектрофлуориметре «Hitachi MPF -4»

Результаты

Из представленной таблицы можно видеть, что при ХСН у животных имело место повышение уровня адреналина и норадреналина в крови и сердце, соответственно, на 27 и 30%, 43 и 21%. Концентрация дофамина увеличилась в крови в 1,5 раза и не изменялась в сердце. Суммарное содержание катехоламинов при ХСН было повышено и в крови, и в сердце на 40 и 16%, преимущественно за счет адреналина и норадреналина. Коэффициент АД/НА, выражающий соотношение активности гормональной и медиаторной ча-

стей симпатoadренальной системы, снижался на 11%. Коэффициент АД+НА/ДА, указывающий в крови на завершенность синтеза гормонов в мозговом слое надпочечников, снижался на 15%, а в сердце повышался на 26% (показывает соотношение активности дофамин- и адренергической систем в сердце). Содержание 11-оксикортикостероидов в крови возрастало в 2,4 раза.

При введении изучаемых бета-блокаторов происходила нормализация обмена катехоламинов. Все бета-блокаторы препятствовали нарастанию уровня адреналина в крови и сердце. При этом небилет снижал уровень адреналина ниже цифр интактного контроля в крови (на 47%), а анаприлин - в сердце (на 25%). Исследуемые препараты почти полностью нормализовали содержание норадреналина в крови, однако, на фоне анаприлина и атенолола продолжал наблюдаться его рост в тканях сердца, соответственно, на 19 и 17%. Содержание дофамина в крови восстанавливалось до нормы при введении атенолола и анаприлина, а на фоне небилета его уровень оставался умеренно повышенным. В сердце падение содержания дофамина вызывал лишь атенолол (на 41%). Суммарное содержание катехоламинов препараты нормализовали как в крови, так и в сердце. На фоне бета-блокаторов имело место изменение коэффициента АД/НА: небилет его снижал (на 50%) в крови, а атенолол и анаприлин - в сердце (на 38-47%). При введении анаприлина имело место повышение коэффициента АД+НА/ДА в крови; атенолол снижал (на 51%) его в крови, но повышал в сердце (1,8 раза). Небилет практически не изменял величину исследуемого коэффициента.

Все исследуемые препараты вызывали восстановление глюкокортикоидной активности, однако, полная нормализация ее наступала лишь при введении небилета. На фоне анаприлина и атенолола уровень 11-оксикортикостероидов оставался повышенным, примерно в 1,5 раза.

Во время эксперимента наблюдалась гибель животных во всех группах, кроме интактных. В контрольной группе летальность достигала 33%, при введении анаприлина и небилета она снижалась до 20%, а при введении атенолола - до 13%.

Обсуждение

На фоне ХСН у крыс имело место выраженное нарушение обмена катехоламинов: отмечалось значимое повышение концентрации адреналина, норадреналина, дофамина (кроме сердца) в исследуемых тканях. Активация симпатoadренальной системы является одним из основных патогенетических звеньев в прогрессировании ХСН. На фоне ХСН катехоламины, оказывая минимальное значение на инотропную функцию сердца (вследствие десенситизации β_1 -рецепторов сердца), повышают хронотропную и батмотропную активность, что приводит к тахикардии и повышению аритмогенной готовности миокарда. Влияя на β -рецепторы сосудистой стенки, они увеличивают периферическое сопротивление и, следовательно, повышают постнагрузку. За счет активации β_1 -рецепторов юкстагломерулярного аппарата происходит повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У животных с ХСН имело место практически равномерное повышение активности как нервного, так и гумораль-

ного звена симпатoadренальной системы, на что указывают стабильные цифры коэффициента АД/НА. Снижение коэффициента АД+НА/ДА в крови указывает на незавершенность синтеза гормонов в мозговом слое надпочечников (дофамин в кровь поступает в основном из надпочечников). Поскольку, суммарное содержание катехоламинов в сердце повышалось, преимущественно, за счет адреналина и норадреналина, то это свидетельствует о падении здесь значимости дофаминергической системы. Данные процессы понижают адаптивные возможности миокарда, так как дофамин, возбуждая D_1 -рецепторы сердца, приводит к положительному инотропному эффекту, без влияния на ЧСС и без повышения потребности сердца в кислороде. В крови больных животных наблюдалось увеличение концентрации дофамина, что носит явно адаптивный характер. Возбуждая D_1 , D_2 -рецепторы артериол, он вызывает их релаксацию и снижение постнагрузки. Об активизации дофаминергической системы крови свидетельствует падение здесь коэффициента АД+НА/ДА.

Повышение в крови у больных животных содержания глюкокортикоидов в определенной степени можно считать компенсаторной реакцией, т.к. они повышают синтез миокардиальных белков и повышают уровень кальция в кардиомиоцитах пропорционально их действующей концентрации, что способствует повышению насосной функции сердца [14]. С другой стороны, естественные глюкокортикоиды обладают минералокортикоидной активностью и повышают уровень натрия и объем циркулирующей крови, а также потенцируют действие катехоламинов на сосудистую стенку. Они активируют β_1 -рецепторы в сосудах и повышают уровень их сопряжения с G-белками. В итоге это способствует нарастанию периферического сопротивления сосудистой стенки [14].

Таблица

Содержание катехоламинов и 11-оксикортикостероидов до и после лечения бета-блокаторами

Органы и ткани	Исследуемые группы				
	Интактные	СН	СН + Ан	СН + Ат	СН + Неб
Адреналин (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,277±0,036	0,351±0,032*	0,281±0,042	0,249±0,045**	0,147±0,036*/**
Сердце	1,284±0,139	1,662±0,132*	0,969±0,187**	1,164±0,223	1,408±0,209
Норадреналин (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,112±0,010	0,160±0,017*	0,120±0,022	0,114±0,024	0,119±0,029
Сердце	0,544±0,088	0,655±0,068	0,776±0,141	0,766±0,129	0,633±0,141
Дофамин (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,222±0,034	0,342±0,041*	0,162±0,056**	0,252±0,077	0,311±0,074
Сердце	1,262±0,242	1,270±0,415	1,160±0,225	0,742±0,138	1,102±0,189
Суммарное содержание катехоламинов (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,611	0,852*	0,563 **	0,615	0,578 **
Сердце	3,090	3,587*	2,904 **	2,672 ^	3,143 **
АД/НА					
Кровь	2,475	2,197	2,331	2,185	1,234*/**
Сердце	2,362	2,537	1,249*/**	1,520*/**	2,224
АД+НА/ДА					
Кровь	1,754	1,492	2,477 **	1,441 ^	0,856*/**
Сердце	1,448	1,823	1,504	2,599*/^	1,853
11-оксикортикостероиды (мкг/мл, мкг/г)					
Кровь	0,762±0,120	1,815±0,176*	1,151±0,128*/**	1,215±0,123*/**	0,871±0,128 **

Нарушение нейро-эндокринного баланса, включающее активацию симпатoadреналовой, кортикоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводит к прогрессирующей сердечной недостаточности, на фоне которой наступает гибель животных. В контрольной группе умерла каждая третья крыса. Все исследуемые бета-блокаторы снижали летальность: анаприлин и небилет - в 1,7, а атенолол - в 2,5 раза. Это происходило на фоне нормализации уровня катехоламинов и 11-оксикортикостероидов в исследуемых тканях.

При использовании анаприлина и атенолола скорость нормализации уровня адреналина, норадреналина и дофамина в крови была примерно равнозначной: концентрация исследуемых показателей не отличалась от таковой у интактных животных. В целом, это уменьшает отрицательное влияние циркуляторного компонента на прогрессирование ХСН. Небилет более выражено, чем другие препараты, снижал уровень адреналина крови, но практически не влиял на содержание дофамина. Таким образом, при использовании небилета снижается количество вазоспастических катехоламинов (адреналина и норадреналина), и возрастает концентрация ДА, который оказывает вазодилатирующее действие через D_1 , D_2 -рецепторы, что приводит к снижению постнагрузки и облегчению работы сердца. Опираясь на данные, полученные в ходе эксперимента, можно предположить, что небилет осуществляет адаптивную перестройку функционирования мозгового слоя надпочечников.

Анаприлин несколько снижает, а атенолол не влияет на содержание в сердце адреналина, однако уровень норадреналина они умеренно повышают. Повышение уровня норадреналина в области β_1 -рецепторов сердца на фоне введения бета-блокаторов объясняется фармакодинамикой препаратов: при блокаде рецепторов происходит повышение компенсаторного выделения норадреналина в области синапса. При введении небилета происходит умеренное снижение концентрации адреналина, концентрация норадре-

налина практически не меняется. Соотношение активности АД/НА находится на уровне интактного контроля.

Более активно, чем анаприлин и атенолол, небилет регулирует глюкокортикоидную активность. Только он вызывает полную нормализацию содержания 11-оксикортикостероидов у белых крыс. На фоне анаприлина и атенолола содержание 11-оксикортикостероидов остается умеренно повышенным.

В целом, можно отметить, что небилет более полноценно, чем анаприлин и атенолол регулирует активность симпатoadреналовой и кортикоадреналовой систем. Нормализующая активность анаприлина и атенолола была примерно одинакова.

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют, что нормализующее влияние бета-блокаторов на обмен катехоламинов в сердце является одним из звеньев их фармакотерапевтической активности при лечении ХСН. Об этом свидетельствует существенное снижение летальности у больных животных.

Выводы

1. При экспериментальной хронической сердечной недостаточности у крыс имеет место выраженное повышение активности симпатoadреналовой и кортикоадреналовой систем, что является одним из основных звеньев в патогенезе заболевания.
2. Бета-адреноблокаторы анаприлин, атенолол и небилет® - приводят к нормализации содержания катехоламинов и 11-оксикортикостероидов при ХСН и снижают летальность больных животных.
3. Наибольшая восстанавливающая активность в отношении симпатoadреналовой и кортикоадреналовой систем наблюдалась при применении небилета® - суперкардиоселективного бета-1-адреноблокатора с вазодилатирующей активностью; активность кардиоселективного атенолола и неселективного анаприлина была практически равнозначна.

Литература

1. Bounhore J., Galinier M. Le traitement de l'insuffisance cardiaque. Presse medicale 1996; 25(23):1076-1082.
2. Опольски Г. Ингибиторы конвертазы ангиотензина при лечении сердечной недостаточности. Новости медицины и фармации 1997; 1-2:23-28.3.
3. Моисеев С.В. Поражение миокарда (вопросы классификации, диагностики, лечения). Терапевтический архив 1996; 62:135-140.
4. Slama M., Komajada M. Современное лечение сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции. Presse medicale 1996; 25(39):1961-1966.
5. Тен Эйк Р., Бассет А. Гипертрофия миокарда и изменения электрической активности кардиомиоцитов. Физиология и патофизиология сердца. Москва:1988; 2:168-203.
6. Fu L.-X., Waagstein F., Hajlmarson A. An overview of beta-adrenoblockers and signal transduction - desensitization in cardiac disease and effect of beta-blockade. Int.J.Cardiol 1991; 30(№3):261-268
7. Комитет экспертов ACTION HF. Рекомендации по лечению сердечной недостаточности (1999 г). Клиническая фармакология и терапия 1999 8(4):14-21.
8. Горбачев В.В. Недостаточность кровообращения. Минск 1999; 457.
9. Хохлов А.Л., Федоров В.Н., Раков А.А. Базовая и клиническая фармакология сердечно-сосудистых средств. Ярославль 2000; 110-130.
10. Хрусталеv О.А. Влияние L-ДОФА, дигидротамина и дигоксина на содержание катехоламинов в миокарде крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью. Диагностика и лечение ревматических заболеваний. Ярославль 1978; 45-49.
11. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии, Минск 1982; 366.
12. Лабораторные методы исследования в клинике под ред. В.В. Меньшиковой. Москва 1987; 368.
13. Осинская В.О. Исследования обмена адреналина и норадреналина в тканях животного организма. Биохимия 1977; 3:537-539.
14. Warter J., Vilguin J., Tranchant C. et al. Effects of glucocorticoids on myogenesis. J. Neurol 1990; 237(1): 101.

Поступила 14/01-2002