

ФАРМАКОЛОГИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

БЛОКИРОВАНИЕ ПРЕССОРНОГО ДИУРЕЗА НОРАДРЕНАЛИНОМ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИИ

П. А. Лебедев, А. А. Лебедев, Е. А. Лебедева¹

В острых опытах на собаках изучено влияние норадреналина (внутривенно, с постоянной скоростью 0,8 и 2,5 мкг/кг/мин) на диурез, выделение натрия с мочой, гломерулярную фильтрацию и артериальное давление. Рассчитывали экскрецию натрия к величине фильтрационного заряда в процентах. При скорости введения норадреналина 0,8 мкг/кг/мин увеличивались объем выделяющейся мочи, количество натрия (прессорный диурез) при повышении артериального давления, гломерулярная фильтрация. Реабсорбция оставалась неизменной. При скорости введения 2,5 мкг/кг/мин снижались количество выделяемой мочи, выделение натрия и скорость гломерулярной фильтрации. Артериальное давление превышало таковое в первой серии опытов, реабсорбция натрия возрастала.

Ключевые слова: почечный гомеостаз, прессорный диурез, норадреналин

ВВЕДЕНИЕ

В исследованиях изменений гомеостатических функций почек при гемодинамических сдвигах, вызванных изменением сосудистого тонуса фармакологическими веществами показано, что снижение артериального давления ацетилхолином, нитроглицерином, ганглиоблокаторами вместе с понижением сопротивления резистивных сосудов вызывает уменьшение натриуреза и гидруреза. Введение веществ, повышающих артериальное давление (адреналин, эфедрин, норадреналин) в пороговых дозах, вело к увеличению выделения натрия и воды почками [2 – 5].

Увеличение артериального давления с 65 мм рт.ст. до 250 мм рт.ст. вызывает нарастающее повышение натриуреза и гидруреза [11]. Этот феномен был назван авторами прессорным диурезом, который противодействует повышению артериального давления, так как снижает объем жидкой части циркулирующей крови.

Установлено, что при гипертонической болезни феномен прессорного диуреза снижен, что может способствовать прогрессированию этого заболевания ввиду выключения компенсирующего фактора. Несмотря на значительный период времени, прошедший с начала указанных выше исследований, появляются работы, изучающие причину блокирования увеличенного натриуреза при гипертонии [9, 10].

Задача настоящего исследования — изучение эффектов норадреналина, вводимого в близких дозах — 0,8 и 2,5 мкг/кг/мин, на почечную экскрецию натрия, воды, гломерулярную фильтрацию и реабсорбцию натрия.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В острых опытах на собаках под тиопенталовым наркозом канюлировали мочеточники. Животному вводили 2 % раствор инулина на изотоническом растворе натрия хлорида с целью гидратации организма. Инулин использовался как индикатор клубочковой фильтрации. Он определялся в крови и моче резорциновым методом. В крови и моче определяли концентрацию натрия методом пламенной фотометрии. Рассчитывали следующие показатели — C_{in} -клиренс инулина в мл/мин, отражающий величину клубочковой фильтрации, V — объем мочи в мл/мин, P_{Na} — концентрация натрия в плазме в мкэкв/мл, $U_{Na} \cdot V$ — количество выделенного натрия с мочой в мкэкв/мин. Определяли выделение натрия с мочой в процентах к величине фильтрационного заряда — $U_{Na} \cdot V \cdot 100 / P_{Na} \cdot C_{in} \cdot 0,94$, где 0,94 — коэффициент связывания натрия с белком. Эта величина отражает реабсорбцию натрия в канальцах почек. Измеряли артериальное давление (ВР).

Гемодинамические сдвиги у собак вызывали внутривенным равномерно-дозированным введением норадреналина гидротартрата в первой серии опытов со скоростью 0,8 мкг/кг/мин, во второй — 2,5 мкг/кг/мин. После наступления наркоза и установления равномерного фона диуреза животным внутривенно вводили норадреналин с указанной скоростью, через 20 минут определяли функции почек, артериальное давление и проводили соответствующие расчеты. Статистическую обработку проводили методом независимых данных Стьюдента, достоверными считали данные при $p < 0,05$.

¹ Кафедра терапии института последиplomной подготовки (зав. — проф. П. А. Лебедев) Самарского государственного медицинского университета, Самара, 443099, ул. Чапаевская, 89.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты первой серии опытов приведены в таблице. Введение норадреналина со скоростью 0,8 мкг/кг/мин вызывает увеличение выделения мочи и натрия, т.е. феномен преувеличенного диуреза: гомеостатическая функция почек в ответ на прессорный сосудистый эффект небольшой дозы норадреналина сопровождается удалением части жидкости и натрия из кровяного русла. При этом уменьшается величина прессорного сосудистого эффекта.

В таблице приведены результаты опытов с внутривенным введением норадреналина со скоростью 2,5 мкг/кг/мин.

Из таблицы следует, что доза в 2,5 мкг/кг/мин вызывает еще больший подъем артериального давления, чем доза 0,8 мкг/кг/мин, что и следовало ожидать. Но в отличие от предыдущей серии опытов наблюдается падение диуреза почти в два раза, снижается клубочковая фильтрация, уменьшается количество выделенного с мочой натрия. Последнее объясняется не только снижением клубочковой фильтрации, но и увеличением канальцевой реабсорбции, так как уменьшается количество выделенного с мочой натрия в процентах к величине фильтрационного заряда. Таким образом, две дозы норадреналина, отличающиеся между собой в три раза, вызывают противоположный эффект применительно к функции почек.

Увеличение выделения почками натрия и воды при повышении артериального давления, т.е. прессорный диурез не является правилом при всех условиях, т.к. во втором варианте опытов артериальное давление растет, а диурез снижается. Норадреналин при увеличении вводимой дозы не только не усиливает прессорный диурез, но даже прекращает его, что, очевидно, и ведет к появлению выраженной артериальной гипертонии.

Увеличение выделения натрия и воды при повышении артериального давления отмечается в различных экспериментальных работах. Норадреналин, а также другие прессорные вещества (адреналин, эфедрин) способны вызывать в относительно малых дозах увеличение диуреза и тем самым уменьшать прессорный сосудистый эффект [1, 5]. В пределах физиологических концентраций в крови катехоламины являются

истинными регуляторами артериального давления. Они связывают параметры кровообращения и функцию почек, не вызывая резкого подъема артериального давления, путем усиления прессорного диуреза.

Однако сравнительно небольшое повышение концентрации катехоламинов в крови полностью выключает механизм преувеличенного натриуреза и ведет к более значительному повышению артериального давления, очевидно, путем изменения функции почек. Возможно, в этом одна из причин возникновения выраженной гипертонии, сопровождающейся повышением сосудистого тонуса, увеличением объема циркулирующей крови, задержкой натрия.

Действительно, в опытах [7] показано, что после 20-минутного введения норадреналина в дозе 0,8 мкг/кг/мин объем циркулирующей крови (ОЦК), определенный по распределению синего Эванса в крови (Т-1824), снижается с $50,4 \pm 0,4$ мл/кг/мин до $43,2 \pm 1,4$ ($p < 0,001$). Разумеется причиной этого может быть усиленная потеря натрия и воды почками. Согласно математической модели, созданной [8], для существенного снижения ОЦК при действии такой дозы норадреналина требуется 2,3 ч непрерывного внутривенного введения препарата. Возможно, что первичным компенсаторным моментом является переход части жидкости из внутрисосудистого пространства во внеклеточное. Почечный же фактор начинает действовать с первых минут введения малой дозы норадреналина, но его эффект на объем циркулирующей крови проявляется позднее.

Уменьшение выделения натрия и воды из организма при несколько большей концентрации норадреналина может быть причиной увеличения объема циркулирующей крови и межклеточной жидкости и служить дополнительным фактором, усугубляющим течение гипертонии.

Повышение концентрации норадреналина при артериальной гипертонии отмечают многие авторы [12]. Даже в тех случаях, когда концентрация норадреналина повышена относительно мало, его роль в изменении характера гипертонии может быть очень важной. В этих реакциях, несомненно, принимают участие и почечные нервы, имеющие адренергическую природу [10].

Функция почек и артериальное давление при внутривенном введении норадреналина ($n = 10$)

| ВР, мм рт.ст | | V, мл/мин | | C _{ин} , мл/мин | | U _{Na} · V, мкэкв/мин | | $\frac{U_{Na}V \cdot 100}{P_{Na}C_{in} \cdot 0,94}$ | |
|------------------------------------|---------------|-------------|-------------|--------------------------|--------------|--------------------------------|----------------|---|-------------|
| Контроль | Опыт | Контроль | Опыт | Контроль | Опыт | Контроль | Опыт | Контроль | Опыт |
| <i>Со скоростью 0,8 мкг/кг/мин</i> | | | | | | | | | |
| 121,2 ± 5,13 | 150,34 ± 5,25 | 2,89 ± 0,34 | 4,60 ± 0,34 | 41,73 ± 1,82 | 56,8 ± 3,15 | 332,61 ± 23,09 | 545,84 ± 65,78 | 6,78 ± 0,71 | 6,91 ± 0,96 |
| | $p < 0,001$ | | $p < 0,02$ | | $p < 0,001$ | | $p < 0,01$ | | $p > 0,05$ |
| <i>Со скоростью 2,5 мкг/кг/мин</i> | | | | | | | | | |
| 108,23 ± 5,13 | 180,65 ± 5,27 | 3,21 ± 0,28 | 1,81 ± 0,16 | 62,27 ± 3,83 | 37,33 ± 1,74 | 394,91 ± 15,20 | 171,69 ± 14,5 | 4,84 ± 0,32 | 3,21 ± 0,20 |
| | $p < 0,001$ | | $p < 0,01$ | | $p < 0,001$ | | $p < 0,001$ | | $p < 0,001$ |

Недавние исследования, изучающие механизмы симпатического влияния на функцию почек [10], показали что центральное повышение тонуса симпатической нервной системы стимулирует выделение ангиотензина II, нарушает артериальную регуляцию бароцептивного рефлекса. Почечные адренергические нервы, действующие на различные механизмы, могут служить связующим звеном между центральной нервной системой и почкой в разворачивании почечного прессорного диуреза, блокировать его, что приводит к развитию гипертонии.

По мнению [9], действие вводимого в медуллярный слой почки норадреналина вызывает диффузный ответ резистивных сосудов во всем организме и прессорный диурез. Это начало феномена регуляции постоянства артериального давления, где одно и то же вещество поддерживает баланс между повышенным артериальным давлением и объемом циркулирующей крови. Однако несколько большие дозы, продолжая увеличивать артериальное давление, выключают механизм прессорного диуреза, уменьшая выделение натрия и воды почками и увеличивая объем циркулирующей крови, приводя к значительному превалированию прессорных факторов и способствуя развитию гипертонии.

ВЫВОДЫ

1. В острых опытах на собаках внутривенное капельное введение норадреналина в дозе 0,8 мкг/кг/мин увеличивает выделение натрия, усиливает диурез, повышает клубочковую фильтрацию.

2. При скорости введения в три раза большей (2,5 мкг/кг/мин) норадреналин вызывает еще больший подъем артериального давления, снижает выделение натрия и воды, уменьшает фильтрацию и увеличивает реабсорбцию натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Л. Бранчевский, *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 593 – 596 (1968).
2. А. А. Лебедев, *Физиол. ж. СССР*, № 8, 1062 – 1067 (1961).
3. А. А. Лебедев, *Альдостерон и водно-солевой гомеостаз*, Новосибирск (1968), сс. 33 – 36.
4. А. А. Лебедев, А. С. Малачевская, *Физиол. ж. СССР*, **54**(9), 1116 – 1121 (1968).
5. А. А. Лебедев, Л. Л. Бранчевский, С. С. Карышева, О. Б. Кузьмин, *Кардиология*, № 2, 99 – 106 (1972).
6. А. А. Лебедев, О. Б. Кузьмин, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 311 – 317 (1979).
7. А. А. Лебедев, *Диуретики и кровообращение*, Медицина, Москва (1984).
8. В. П. Соловьев, *Почка и электролиты*, Куйбышев (1970), сс. 209 – 218.
9. A. G. Correia, A. C. Madden, G. Begton, and R. G. Evans, *Hypertension*, **35**(4), 965 – 970 (2000).
10. C. F. DiBona, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **11**(2), 197 – 200 (2002).
11. A. C. Gupton, T. G. Coleman, A. W. Cowley et al., Arterial pressure regulation, in *Hypertension* (eds J. H. Laragh, New York (1975), pp 1 – 24.
12. E. C. Fletcher, *Sleep*, **26**(1), 15 – 19 (2003).

Поступила 20.01.04

NOREPINEPHRINE-INDUCED PRESSOR DIURESIS BLOCKADE AS A POSSIBLE CAUSE OF HYPERTENSION

P. A. Lebedev, A. A. Lebedev, and E. A. Lebedeva

Postgraduate Training Department, Samara State Medical University, Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

The effect of norepinephrine infusion at a constant rate (0.8 or 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), i.v.) on the diuresis, sodium excretion with urine, glomerular filtration, and arterial pressure (AP) was studied in acute experiments on dogs. The sodium excretion was calculated as percentage relative to the filtration charge. Norepinephrine infusion at a constant rate of 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ led to an increase in the urine volume, in the amount of excreted sodium with increased AP (pressor diuresis effect), and glomerular filtration with increasing AP, while the level of reabsorption remained unchanged. An increase in the infusion rate to 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, led to a decrease in the urine volume, the level of sodium excretion, and the rate of glomerular filtration. In this case, the AP level was higher than that in the first series of experiments, and the level of sodium reabsorption was increased.