

Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Władysław Stażka

Stefan DYBA, Władysław STAŻKA,
Irena URBAN, Ingeborga TYCHOWSKA

**Wpływ propranololu na wielkość odpowiedzi odruchowej
podczas drażnienia nerwu aortalnego u królika**

**Влияние пропранолола на величину рефлекторного ответа после
раздражения аортного нерва у кролика**

**Effect of Propranolol on the Depressor Responses Evoked by Stimulation
of Aortic Nerve in the Rabbit**

Strefy baroreceptywne, związane z głównymi pniami tętniczymi, posiadają podstawowe znaczenie dla regulacji krążenia (1, 6, 12). Same baroreceptory i odchodzące od nich pnie nerwowe poddawano licznym i wielostronnym badaniom, stosując metodę perfuzji izolowanych zatok szyjnych z zachowanym unerwieniem, określono próg pobudliwości baroreceptorów, zależność między wielkością ciśnienia panującego w zatoce a charakterem wyładowań we włóknach nerwowych. Stwierdzono, że baroreceptory są wrażliwe na szybkość wzrostu i spadku ciśnienia (11).

W ośrodkowym układzie nerwowym lokalizowano komórki, które reagują na pobudzenie nerwów baroreceptywnych (3, 5, 10). Odpowiedzi monosynaptyczne można odebrać z komórek jądra szlaku samotnego, niektórych jąder tworzących siatkowego, jądra klinowego. Odpowiedzi o charakterze polisynaptycznym rejestrowano ze swoistych jąder tworzących siatkowego i opuszki mostu. Dużym osiągnięciem było wykazanie istnienia neuronów noradrenergicznych w brzuszno-bocznym obszarze opuszki (2). Biegają one do rdzenia kręgowego i kończą się w neuronach przedzwojowych rogów bocznych. Ponadto często obserwowano, że pobudzenie lub inaktywacja centralnych adrenergicznych receptorów wpływały na ciśnienie tętnicze krwi i rytm serca (8, 10). Istnienie adrenergicznych zakończeń wykazano w obrębie jądra pasma samotnego, które jest pierwszym ośrodkowym ogniwem w odruchowej kontroli sercowo-naczyniowej homeostazy (9).

Obecność neuronów adrenergicznych w obrębie struktur związanych z regulacją krążenia dała podstawę do podjęcia prób zastosowania substancji blokujących lub pobudzających receptory adrenergiczne w leczeniu choroby nadciśnieniowej, zaliczanej ze względu na swoje rozpowszechnienie i następstwa do chorób społecznych.

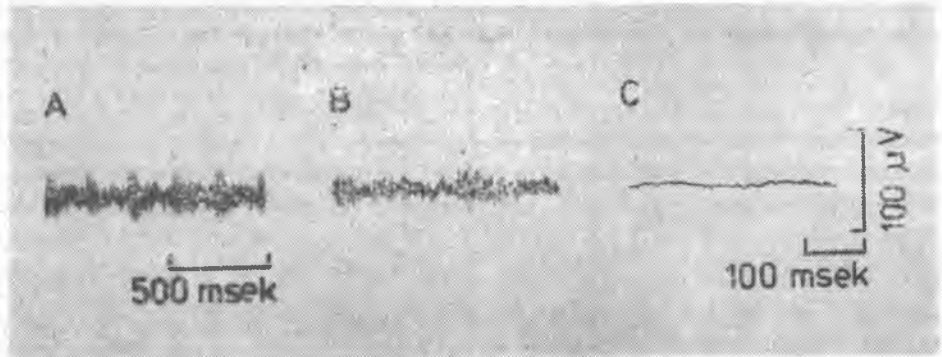
Leki blokujące β -receptory układu współczulnego zostały wprowadzone do leczenia nadciśnienia w połowie lat sześćdziesiątych i należą obecnie do najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych. Powszechnie stosowanym blokerem β -receptorów jest propranolol. Posiada on właściwości blokujące β_1 - i β_2 -receptory, brak wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej oraz nieswoiste działanie błonowe, wyrażające się przedłużeniem czasu refrakcji w układzie bodźco-przewodzącym serca, hamowaniem przewodnictwa w obwodowych włóknach czuciowych oraz zmniejszeniem kurczliwości mięśnia sercowego i zapotrzebowania na tlen (10).

Dokładny mechanizm hipotensyjnego działania β -blokerów nie jest wyjaśniony. Powstało szereg różnych, czasami sprzecznych, na ten temat hipotez. Celem pracy jest zbadanie wpływu propranololu na charakter odpowiedzi sercowo-naczyniowej podczas drażnienia dośrodkowego odcinka nerwu aortalnego u królika.

METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na 20 królikach obu płci, mieszańcach o masie ciała 3—6 kg. Do narkozy używano 20% roztwór uretanu w dawce 1,5 g/kg. Skórę i tkankę podskórną przecinano w linii pośrodkowej ciała, od poziomu kąta zuchwy do górnego brzegu mostka. Po odsłonięciu tchawicy przecinano ją na wysokości dolnego brzegu gruczołu tarczowego i wprowadzano do niej rurkę tracheotomiijną. Obustronnie wypreparowywano nerwy aortalne i błędne. Do światła tętnicy szyjnej wspólnej wprowadzano kaniulę szklaną, wypełnioną płynem Ringera z dodatkiem heparyny, i łączono z manometrem rtęciowym Ludwiga. Ciśnienie krwi zapisywano na okopconym papierze kimografu wolnoobrotowego, a częstość akcji serca rejestrowano przy pomocy jednokanałowego elektrokardiografu. Do drażnienia dośrodkowego odcinka nerwu błędnego używano elektrod srebrnych, pokrytych chlorkiem srebra i połączonych ze stymulatorem prądów prostokątnych. W celu zapobieżenia wysychaniu nerwów zanurzano je w ciepłym oleju parafinowym. Temperaturę zwierzęcia i oleju utrzymywano na stałym poziomie $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Po zakończeniu zabiegów wstępnych zwierzętom podawano 1 ml heparyny. Właściwe doświadczenie rozpoczynano po upływie 1 godz. U niektórych zwierząt istniały trudności w odróżnieniu nerwu aortalnego od wspólnie biegnącego pnia sympatycznego. Nerw aortalny identyfikowano wówczas metodą elektrofizjologiczną. Rejestrowano charakterystyczną, rytmiczną czynność nerwu, która zniknęła po jego dosercowym przecięciu w stosunku do ułożenia elektrod (ryc. 1).

Intensywność drażnienia wyrażano wielokrotnością pobudzenia progowego (T), za które uważano powtarzalny spadek ciśnienia, wynoszący 2—4 mm Hg. Do blokady β -adrenergicznej używano propranolol w dawce 0,5 mg/kg masy ciała i podawano do żyły brzeżnej ucha. Skuteczność blokady sprawdzano izoproterenolem w dawce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ w 30 i 90 min. po podaniu propranololu. Częstość akcji serca rejestrowano tuż przed i w trakcie drażnienia, które trwało 20 sek. Odstępy pomiędzy kolejnymi drażnieniami wynosiły 5 min.

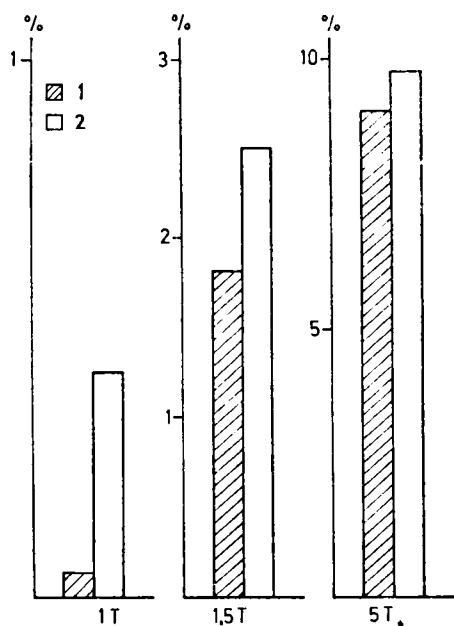


Ryc. 1. Czynność spontaniczna nerwu aortalnego (A i B) oraz jej zanik po przecięciu nerwu między elektrodami a łukiem aorty (C)
 Spontaneous activity of the aortic nerve (A and B) and its decline after section of the nerve between electrodes and the arch of the aorta (C)

WYNIKI

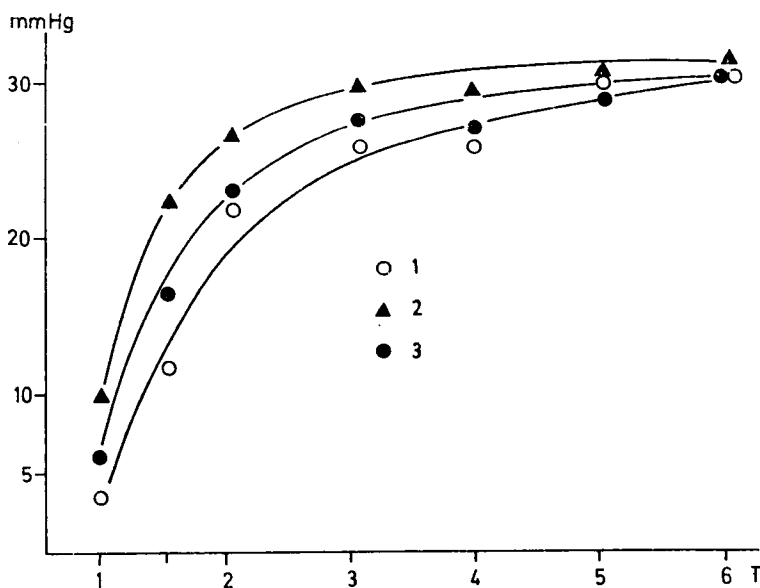
W pierwszej serii doświadczeń badano wielkość reakcji spadku ciśnienia i zmianę częstości akcji serca przy wzrastającej sile drażnienia aferentów aortalnych. W drugiej serii rejestrowano wielkość odpowiedzi odruchowej, stosując te same co w grupie kontrolnej parametry drażnienia, po uprzednio dokonanej blokadzie β -adrenergicznej. W trzeciej serii powtórzono cykl drażnienia po obustronnej szyjnej wagoTomii. Po zablokowaniu β -receptorów obserwowano przejściowy kilkunastominutowy wzrost ciśnienia tętniczego krwi, a następnie jego powrót do wartości wyjściowej. Częstość akcji serca ulegała istotnemu zwolnieniu z wartości 296 ± 38 do 200 ± 30 uderzeń na minutę. Wielkość reakcji kardiainhibycyjnej, powstałej przy stosowaniu różnych wartości bodźca na nerw aortalny, wyrażono w procentach w stosunku do wyjściowej częstości akcji serca. Wyniki wielkości reakcji kardiainhibycyjnych, otrzymywanych w warunkach kontrolnych i po β -blokadzie przy trzech wybranych intensywnościach drażnienia (1, 1,5, 5 T), przedstawiono na ryc. 2.

Najbardziej wyraźna różnica w wielkości reakcji kardiainhibycyjnej występowała przy sile drażnienia wynoszącej 1 T, a w miarę wzrostu intensywności bodźca obserwowano stopniowe jej zmniejszanie się. Reakcje ciśnieniowe przedstawiono na ryc. 3. W grupie kontrolnej zwierząt średni spadek ciśnienia tętniczego krwi przy stosowaniu bodźca progowego wynosił $3,66 \pm 0,4$ mm Hg. Po podaniu propranololu i stosowaniu tych samych parametrów drażnienia wielkość odpowiedzi odruchowej była znacznie wyższa i wynosiła przy 1 T — $9,83 \pm 2,2$ mm Hg. Statystycznie istotny wzrost ciśnieniowej reakcji depresyjnej obserwowano



Ryc. 2. Zależność wielkości efektów kardioinhibicyjnych od siły drażnienia dośrodkowego odcinka nerwu aortalnego; 1 — wielkość spadku akcji serca wyrażona w procentach w stosunku do wartości spoczynkowej przy intensywności bodźca wynoszącego 1, 1,5 i 5 T, 2 — ta sama zależność po uprzednim podaniu propranololu

Relationship between the range of the cardioinhibitory effects and the intensity of stimulation of the proximal portion of the aortic nerve; 1 — the decline range in the heart rate as the percentage ratio to the rest value at the intensity of stimulation: 1, 1.5 and 5 T; 2 — the same relationship after the previous administration of propranolol

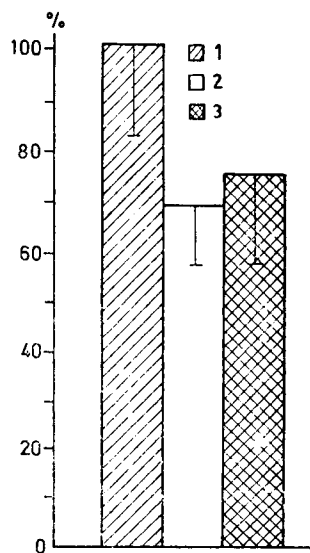


Ryc. 3. Reakcje spadku ciśnienia tętniczego krwi wywołane drażnieniem nerwu aortalnego wzrastającą siłą bodźca; 1 — warunki kontrolne, 2 — po podaniu propranololu, 3 — propranolol i wagozomia

The decline reaction of the arterial blood pressure evoked by stimulation of the aortic nerve with the increase in the intensity of stimulation; 1 — control value, 2 — after propranolol administration, 3 — after propranolol and vagotomy

jedynie w wąskim zakresie intensywności drażnienia 1—2,5 T. U zwierząt dodatkowo wagotomizowanych wielkość ciśnienia układowego miała wartość pośrednią pomiędzy wynikami grupy kontrolnej i u zwierząt z zablokowanymi receptorami β -adrenergicznymi.

Zaobserwowane zmiany wielkości odruchowego spadku ciśnienia krwi po propranololu, przy zastosowaniu identycznych parametrów drażnienia, skłoniły nas do ustalenia nowego poziomu czułości baroodruchu. Zmianę wielkości bodźca progowego, wyrażoną w wartościach względnych w stosunku do warunków kontrolnych, przedstawiono na ryc. 4. W grupie zwierząt z zablokowanymi β -receptorami zaobserwowano wysoce znaczne obniżenie się wielkości bodźca progowego, średnio o 30,2%. Obustronna wagotomia pozostawała bez istotnego wpływu na próg reakcji odruchowej.



Ryc. 4. Zmiana wartości bodźca progowego wyrażona w wartościach względnych; 1 — w stosunku do warunków kontrolnych, 2 — u zwierząt po blokadzie receptorów β , 3 — po podaniu propranololu i obustronnej wagotomii

Change of the threshold stimulus value; 1 — in relation to the control group, 2 — the same change in animals after β -adrenergic blockade, 3 — in animals after bilateral vagotomy and propranolol administration

OMÓWIENIE WYNIKÓW — DYSKUSJA

Szereg danych wskazuje na to, że reakcje powstające przy pobudzeniu baroreceptorów zależą od rodzaju stosowanej narkozy i gatunku zwierzęcia. Króliki, niezależnie od stosowanej narkozy, zawsze podczas drażnienia nerwu aortalnego reagują spadkiem ciśnienia, a ponadto u tych zwierząt nerwy aortalne zawierają prawie wyłącznie włókna barorecetywne. Dlatego też w naszych doświadczeniach nie przecinano nerwów zatokowych, gdyż, jak wynika z badań Chalmersa i wsp. (1), składają się one głównie z włókien chemoreceptywnych. Małe dawki β -blokerów, za-

równy u zwierząt, jak i u ludzi, powodują wzrost oporów obwodowych i przejściowy wzrost tętniczego ciśnienia krwi. Wiązane jest to z uwolnieniem endogennych amin katecholowych z nadnerczy. Większe dawki wywołują przejściowy spadek ciśnienia, spadek oporów obwodowych i wzrost przepływu obwodowego. Sugerowane jest tu nieswoiste, miejscowo znieczulające, działanie leku. Część badaczy sugeruje, że hipotensyjne działanie β -blokerów tłumaczyć można przestawieniem czułości baroreceptorów na nowy poziom regulacyjny (4). Mechanizm przestrojenia czułości baroreceptorów nie może tłumaczyć wyników naszych doświadczeń, gdyż po przecięciu nerwów aortalnych i drażnieniu dośrodkowych odcinków udział ich został wyeliminowany. Jedną z hipotez tłumaczących hipotensyjne działanie propranololu jest jego hamujący wpływ na aktywność reninową osocza poprzez blokadę układu β -adrenergicznego w aparacie przykłębkowym nerek (5). Inny lek β -adrenelityczny — pindolol — o dużej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej podnosi aktywność reninową osocza, a mimo to podobnie redukuje podwyższone ciśnienie krwi (13).

Istotnym i godnym odnotowania jest fakt przechodzenia propranololu poprzez barierę krew—mózg i obecność receptorów β w błonach komórkowych wielu neuronów centralnego układu nerwowego (7). Dawno już sugerowano, że w pewnej części hipotensyjne działanie β -blokerów zależy od ich ośrodkowego działania. D o r w a r d i K o r n e r (4) wykazali, że spoczynkowa aktywność sympatycznych nerkowych włókien u królika po podaniu propranololu nie była zmieniona. Obserwowano natomiast zmniejszenie progu ciśnieniowego dla baroreceptorów w wywołaniu drogą odruchu zmniejszenia aktywności sympatycznej tego nerwu. Wyniki te podobne są do naszych. Propranolol gromadzi się w centralnym układzie nerwowym w stężeniu 50—100 razy większym niż w osoczu krwi. Jest on jednym z najsilniej depresyjnie działających β -blokerów na centralny układ nerwowy (10). Tym ośrodkowym działaniem leku należałoby tłumaczyć zaobserwowane przez nas torowanie komponentu sercowego i naczyniowego odruchu z baroreceptorów tętnicznych. Wagotomia znosi torowanie reakcji kardiainhibicyjnej, a mimo to otrzymywaliśmy wyższe w porównaniu z grupą kontrolną odruchowe spadki ciśnienia krwi. Fakty te świadczą o dominującej roli komponentu naczyniowego w obserwowanych reakcjach ciśnieniowych. Występujące po podaniu propranololu obniżenie progu pobudliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych oraz wybitne torowanie komponentu naczyniowego dodatkowo uzasadniają celowość stosowania β -blokerów w normalizacji ciśnienia tętniczego krwi.

ПІСЬМИЕННІЦТВО

1. Chalmers I. P., Korner P. I., White S. W.: The Relative Role of Aortic and Carotid Sinus Nerves in the Rabbit in the Control of Respiration and Circulation During Arterial Hypoxia and Hypercapnia. *J. Physiol. (London)* **188**, 435, 1967.
2. Cocte J. H., Macleod V. H.: Evidence for the Involvement in the Baroreceptor Reflex of Descending Inhibitory Pathway. *J. Physiol. (London)* **241**, 477, 1974.
3. Donoghue S. i wsp.: The Central Projections of Carotid Baroreceptors and Chemoreceptors in the Cat: A Neurophysiological Study. *J. Physiol.* **347**, 397, 1984.
4. Dorward P. K., Korner P. J.: Effect of dl-Propranolol on Renal Sympathetic Baroreflex Properties and Aortic Baroreceptor Activity. *Eur. J. Pharmac.* **52**, 61, 1978.
5. Ganong W. F., Reid J. A.: Role of Sympathetic Nervous System and Central α - and β -adrenergic Receptors in Regulation of Renin Secretion. Regulation of Blood Pressure by the Central Nervous System **261**, 273, 1975.
6. Heymans C., Neil E.: Reflexogenic Areas of Cardiovascular System. Churchill, London 1958.
7. Iversen J. J.: Catecholamine-sensitive Adenylate Cyclase in Nervous Tissue. *J. Neurochem.* **29**, 5, 1977.
8. Killiher G. J., Buckley J. P.: Central Hypotensive Activity of dl- and d-Propranolol. *J. Pharm. Sci.* **59**, 1276, 1970.
9. Lipski J., Trzebski A.: Bulbosplinal Neurones Activated by Baroreceptor Afferents and Their Possible Role in Inhibition of Preganglionic Sympathetic Neurones. *Pflügers Arch.* **356**, 181, 1975.
10. Korner P. I., Angus J. A.: Central Nervous Control of Blood Pressure in Relation to Antihypertensive Drug Treatment. *Pharmac. Ther.* **13**, 321, 1981.
11. Martinez Seeber A., Kordenat R. K., Spichler J. W.: Stimulation of the Aortic Nerve in Normal and Hypertensive Dogs. *Medicine* **32**, 640, 1972.
12. Spyer K. M.: Neurol Organisation and Control of the Baroreceptor Reflex. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **88**, 23, 1981.
13. Stokes G. S., Graham R. M., Weber M. A.: The Role of Renin in the Antihypertensive Action of β -adrenergic Agents. *Drugs (Suppl. I)*, 150—156, 1976.

Otrzymano 12 III 1985.

РЕЗЮМЕ

Опыты проводились на 20 кроликах в уретановом наркозе. Регистрировали артериальное давление крови и частоту акции сердца. В первой серии опытов исследовали величину реакции снижения давления крови и изменения частоты акции сердца при возрастающей силе стимуляции аортальных афферентов. Во второй серии опытов регистрировали вышеуказанные параметры после раннее проведенной β -адренергической блокады (пропранолол 0,5 мг/кг). Для выключения сердечного компонента в рефлекс, цикл опытов повторили после двусторонней шейной ваготомии. β -адренергическая блокада имеет фацитальное влияние на сердечно-сосудистый компонент рефлекса в узком диапазоне

силы стимуляции (1,0—2,5 Т). Она также повышает реактивность рефлекса, что проявляется снижением пороговой величины стимуляции в среднем на 30,2%. Так как ваготомия существенно не влияет на величину рефлекторного ответа основным компонентом пресеорецептивного рефлекса является сосудистая реакция. Вышеуказанные результаты опытов как кажется являются следствием фацилитального центрального действия пропранолола.

SUMMARY

The experiments were carried out on rabbits under urethane anaesthesia. Arterial blood pressure and heart rate were measured. In the first series of investigations the relationship between the magnitude of reactions of arterial blood pressure and strength of stimulation of aortic nerve were investigated. In the second series of experiments the magnitude of reflex reactions was registered with the same parameters but after the previous β -adrenergic blockade (propranolol 0.5 mg/kg). The experiments were repeated after bilateral vagotomy to exclude heart reflex component. β -adrenergic blockade facilitates the baroreflex responses in the narrow range of intensity of stimulation from 1 T to 2.5 T. It also increases the reflex reactivity which was manifested by reduction of threshold stimulus by 30.2% on the average. The main component of the baroreceptor reflex is the reactivity of blood vessels because vagotomy did not change the magnitude of reflex reactivity. The results of experiments indicate the central facilitating action of propranolol.