

Hemodynamic effects of antihypertensive drugs in conscious spontaneously hypertensive rats

Citation for published version (APA):

Nievelstein, H. N. M. W. (1987). *Hemodynamic effects of antihypertensive drugs in conscious spontaneously hypertensive rats*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19870626hn>

Document status and date:

Published: 01/01/1987

DOI:

[10.26481/dis.19870626hn](https://doi.org/10.26481/dis.19870626hn)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Hypertension is one of the riskfactors for cardiovascular diseases. In the established phase of essential hypertension the major hemodynamic change is an increase in total peripheral resistance. Several hypotheses which could explain this increase in total peripheral resistance are discussed in chapter 1.

Nowadays many antihypertensive drugs with various mechanisms of action are available. The usefulness of these antihypertensive drugs is often limited as a consequence of several side-effects occurring during the use of these drugs in therapy. Some of these side-effects such as a reflex-mediated increase in sympathetic activity counteract the hemodynamic effects of vasodilators.

It has been suggested that the relative lack of side-effects of some antihypertensive drugs is related to differences in hemodynamic profile of action. Chapter 1 hypothesizes that a vasodilator with a preferential renal site of action may be an antihypertensive drug with a minimum of side-effects. A selective renal vasodilator may reverse a series of events thought to be responsible for the development of hypertension in the hypothesis of Borst and Borst-de Geus (1963) and Guyton (1974).

In the studies described in this thesis we have paid attention to the possible differences of several antihypertensive drugs with regard to their central and regional hemodynamic effects. Furthermore, in some cases also renal hemodynamics and excretory functions were studied.

Chapter 2 describes the surgery and the methods used in the studies of this thesis. For the central hemodynamic measurements rats

were chronically instrumented with electromagnetic flowprobes and for the regional hemodynamic measurements Doppler flowprobes were implanted. In the regional hemodynamic studies flow changes were measured through the kidney, the mesentery, and the hindquarter of the rat. In all studies measurements were performed in undisturbed unanesthetized rats.

The baroreflex is an important mechanism in the short-term control of the cardiovascular system. Thus it may play an important role in the acute hemodynamic effects of antihypertensive drugs. Therefore, the effect of baroreceptor unloading on regional hemodynamics in conscious WKY rats was investigated as described in chapter 3. The baroreceptors were unloaded in unilaterally denervated rats by contralateral common carotid occlusion, thereby activating the baroreceptor reflex. The results indicate that baroreceptor unloading leads to a vasoconstriction in all vascular beds studied.

Chapter 4 describes the hemodynamic effects of hydralazine and some hydralazine-like arteriolar vasodilators dihydralazine and endralazine. These agents lead to an immediate fall in blood pressure caused by a fall in total peripheral resistance. This is associated with a baroreflex mediated increase in cardiac output and heart rate. Endralazine is slightly more active than hydralazine. The regional hemodynamic studies indicate that the fall in total peripheral resistance after hydralazine is caused by a generalized reduction of resistance in the renal, hindquarter and mesenteric vascular bed. Furthermore, these studies indicate that the general vasodilation seen after hydralazine is the result of an additive effect of a strong direct vasorelaxation by hydralazine and a vasoconstriction by baroreflex activation.

In chapter 5 hemodynamic effects of the calcium entry blockers verapamil, nifedipine and PY 108-068 are described. All three agents cause a dose-dependent fall in blood pressure and total peripheral resistance. The fall in blood pressure triggers a baroreflex mediated rise in heart rate and cardiac output which is probably counteracted by direct cardiac effects in the case of verapamil. In intact animals the acute fall in total peripheral resistance is related primarily to a decrease in vascular resistance of the muscular bed. However, the

calcium entry blockers cannot be regarded as selective dilators of this vascular bed since in baroreflex denervated SHR and during long-term treatment in intact SHR the degree of vasodilation was similar in all three vascular beds studied. No effect on plasma renin concentration was observed during chronic verapamil treatment.

Chapter 6 describes the hemodynamic effects of the beta adrenoceptor blockers propranolol and tertatolol in conscious SHR. The central hemodynamic studies show that after tertatolol administration the cardiac output decreases immediately whereas the change in MAP consists of an early rise followed by a later decrease. These data confirm previous reports from our laboratory on the time dependent effects of the beta adrenoceptor blocker propranolol. The early rise in MAP, however, was more pronounced in the case of tertatolol as compared to propranolol. Previous studies have shown that the lack of acute decrease in blood pressure is caused by a baroreflex mediated rise in total peripheral resistance. The regional hemodynamic studies show that propranolol causes similar increases in vascular resistances in the renal, hindquarter and mesenteric beds. Tertatolol, in contrast, causes an early increase only in hindquarter resistance. After removal of the sino-aortic baroreflex control, propranolol and tertatolol induce similar effects, i.e. a reduction in renal, an increase in hindquarter and no effect on mesenteric resistance. These results indicate that tertatolol reduces the baroreflex mediated constriction in the renal and mesenteric vascular beds in intact animals. For tertatolol the long-term regional pattern in intact animals is almost similar to the acute regional hemodynamic effects measured in denervated animals. This is in contrast to propranolol of which the long-term hemodynamic effects are comparable with the acute regional hemodynamic effects in intact animals. These results suggest a more rapid baroreceptor resetting during long-term treatment with tertatolol as compared to propranolol.

Tertatolol thus protects the kidney from a hypoperfusion as was observed for propranolol. This difference in renal perfusion could lead to differences in renal excretory function. Both beta-blockers, however, induce an acute diuresis and have no effect on glomerular filtration rate. These results suggest a beta-adrenoceptor mediated

reduction in tubular reabsorption. During long-term treatment a reduction in plasma renin concentration was observed in the case of propranolol. Tertatolol, in contrast, did not affect plasma renin concentration.

In chapter 7 the hemodynamic effects of the renal vasodilator prodrug CGP 22 979A and its parent compound CGP 18 137A are described. Sequential hydrolysis by acylase and glutamyl-transpeptidase of CGP 22 979A is needed in order to generate the hydralazine like vasodilator CGP 18 137A. These reactions occur at a higher rate in the kidney than in other tissues (Orlowski et al, 1980), possibly resulting in a selective accumulation of the parent compound in the kidney.

Low doses of CGP 22 979A (up to 10 mg/kg) have no immediate effect on blood pressure, whereas 30 mg/kg causes a maximal fall in blood pressure comparable to the fall induced by CGP 18 137A (1 mg/kg). Contrary to the parent compound CGP 18 137A, the renal vasodilator prodrug CGP 22 979A causes acute rises in renal blood flow and water and sodium excretion in spite of an unchanged GFR. The nature of the central hemodynamic changes for the active compound and the prodrug is different inasmuch as the active compound immediately reduces total peripheral resistance and increases cardiac output, whereas the prodrug gradually decreases peripheral resistance and causes a smaller increase in cardiac output, possibly due to the concomitant diuretic effects. In contrast to the effects observed during long-term CGP 18 137A treatment, no tachycardia and no increase in plasma renin concentration are observed in the case of CGP 22 979A. The acute preferential renal vasodilation changes to renal and mesenteric vasodilation during long-term CGP 22 979A treatment.

In chapter 8 the implications of the different regional hemodynamic profiles of antihypertensive drugs are discussed in relation to the long-term treatment of hypertensive disease.

The lack of the side-effects induced by vasodilators, i.e. fluid retention, tachycardia and increase in plasma renin concentration, may offer great advantage for a selective renal vasodilator in the treatment of hypertension.

SAMENVATTING

Hoge bloeddruk is een risikofactor voor hart- en vaatziekten. De belangrijkste hemodynamische verandering in de gestabiliseerde fase van essentiële hypertensie is de toegenomen totale perifere weerstand. Verschillende hypothesen die deze toename in totale perifere weerstand zouden kunnen verklaren, zijn beschreven in hoofdstuk 1.

Tegenwoordig is een groot aantal bloeddrukverlagende middelen met een verschillend werkingsmechanisme beschikbaar. Door diverse bijwerkingen is de bruikbaarheid van deze antihypertensiva vaak beperkt. Sommige van deze bijwerkingen, zoals de reflex gemedieerde toename in sympathische zenuwactiviteit en de renale retentie van zout- en water, werken het hemodynamische effect van antihypertensiva tegen.

Er wordt wel gesuggereerd dat het uitblijven van ongewenste effecten van sommige antihypertensiva samen hangt met een verschillend hemodynamisch werkingsprofiel. Hoofdstuk 1 bespreekt onder andere de hypothese dat een vaatverwijder met een bij voorkeur renaal aangrijpingspunt mogelijk minimale bijwerkingen heeft. Een selectieve renale vaatverwijder keert mogelijk de volgorde van de gebeurtenissen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van hoge bloeddruk volgens de hypothese van Borst en Borst-de Geus (1963) en Guyton (1974) om.

In de studies beschreven in dit proefschrift werd aandacht besteed aan mogelijke verschillen van diverse antihypertensiva met betrekking tot hun centrale en regionale hemodynamische effecten. Verder werd in enkele gevallen ook de renale hemodynamika en zout- en wateruitscheiding bestudeerd.

Hoofdstuk 2 beschrijft de chirurgie en methoden die gevolgd werden in de studies van dit proefschrift. Voor de centrale hemodyna-

mische metingen werden ratten chronisch geïnstrumenteerd met elektromagnetische flowprobes en voor de regionale hemodynamische metingen met Doppler flowprobes. In de regionale hemodynamische studies werden flowveranderingen gemeten door de nier, het splanchnische vaatbed en het achterlijf van de rat. In alle studies werden de metingen verricht in wakkere, vrij bewegende ratten.

De baroreceptorreflex is een belangrijk mechanisme voor de controle op korte termijn van het kardiovaskulaire systeem. Dientengevolge zou deze reflex mogelijk een belangrijke rol kunnen spelen in de akute hemodynamische effecten van antihypertensiva. Daarom werd het effect van aktivatie van de baroreceptorreflex op de regionale hemodynamika in wakkere Wistar-Kyoto ratten bestudeerd, zoals beschreven in hoofdstuk 3. In unilateraal gedenerveerde ratten werd door een kontralaterale okklusie van de arteria carotis de baroreflex geactiveerd. De resultaten laten zien dat een ontlading van baroreceptoren tot een vasokonstriktie in alle bestudeerde vaatbedden leidt.

Hoofdstuk 4 beschrijft de hemodynamische effecten van hydralazine en enkele hydralazine-achtige arteriële vaatverwijders, dihydralazine en endralazine. Deze stoffen veroorzaken een onmiddellijke bloeddrukdaling door een afname van de totale perifere weerstand. Dit gaat samen met een baroreflex gemedieerde toename van het hartminuutvolume en hartfrequentie. Endralazine is wat aktiever dan hydralazine. De regionale hemodynamische studies laten zien dat de afname van de totale perifere weerstand na hydralazinetoediening bestaat uit een daling van de vaatweerstand in de nier, het splanchnische gebied en het achterlijf van de rat. Verder laten deze studies zien dat de algehele vaatverwijding na hydralazinetoediening het resultaat is van een sterke, direkt door hydralazine veroorzaakte vaatverwijding en een baroreflex gemedieerde vaatvernauwing.

In hoofdstuk 5 zijn de hemodynamische effecten van de calciumfluxremmers verapamil, nifedipine en PY 108-068 beschreven. De drie substanties veroorzaken een dosisafhankelijke daling van de bloeddruk en totale perifere weerstand. De bloeddrukdaling leidt tot een baroreceptorreflex gemedieerde toename in hartfrequentie en hartminuutvolume. Deze toename wordt in het geval van verapamil mogelijk tegengewerkt door een direkt effect van deze stof op het hart. In intakte

dieren is de akute daling van de totale perifere weerstand direkt gerelateerd aan een daling van de weerstand in het spiervaatbed. In de baroreceptor gedenerveerde spontaan hypertensieve ratten en tijdens de chronische toediening van calciuminfluxremmers wordt echter een vergelijkbare vaatverwijding waargenomen in alle drie de bestudeerde vaatbedden. De calciuminfluxremmers kunnen dus niet als selektieve vaatverwijders voor het spiervaatbed beschouwd worden. Gedurende chronische verapamilbehandeling is geen effect op de plasma renine-koncentratie waargenomen.

Hoofdstuk 6 beschrijft de hemodynamische effecten van de betablokkers propranolol en tertatolol in wakkere spontaan hypertensieve ratten. De centrale hemodynamische studies laten zien dat na tertatololtoediening het hartminuutvolume onmiddellijk daalt, terwijl de bloedrukverandering bestaat uit een akute toename gevolgd door een daling. Deze gegevens komen overeen met de resultaten van eerder door ons laboratorium gepubliceerde studies met betrekking tot de tijdsafhankelijke effecten van de betablokker propranolol. De akute bloedruktoename is echter meer uitgesproken in het geval van tertatolol ten opzichte van propranolol. Eerder gepubliceerde studies hebben laten zien dat het uitblijven van een akute daling van de bloedruk het gevolg is van een baroreflex gemedieerde toename in totale perifere weerstand. De regionale hemodynamische studies laten zien dat propranolol een vergelijkbare toename in vaatweerstand veroorzaakt in de nier, het splanchnische gebied en achterlijf van de rat. Tertatolol daarentegen veroorzaakt slechts een toename van de vaatweerstand in het achterlijf. Na het wegnemen van de baroreceptorreflex veroorzaken tertatolol en propranolol vergelijkbare effecten, namelijk een vermindering in renale vaatweerstand, geen effect in splanchnische vaatweerstand en een verhoging van de weerstand in het achterlijf. Deze resultaten leiden tot de konklusie dat tertatolol de baroreflex gemedieerde vasokonstriktie afzwakt in de nier en het splanchnische gebied van intakte dieren. Voor tertatolol is het regionale patroon in intakte dieren op lange termijn vrijwel vergelijkbaar met de akute regionale hemodynamische effecten gemeten in gedenerveerde dieren. Dit in tegenstelling tot propranolol, waarvan de lange termijn hemodynamische effecten beter vergelijkbaar zijn met de akute regionale hemodyna-

mische effecten in intacte dieren. Deze resultaten suggereren voor tertatolol een snellere baroreceptor resetting gedurende lange termijn behandeling dan voor propranolol.

Tertatolol beschermt dus de nier voor een verminderde perfusie, zoals die was waargenomen voor propranolol. Een dergelijk verschil in renale perfusie zou tot verschillen in renale water- en zoutuitscheiding kunnen leiden. Dit is echter niet gevonden. Beide betablokkers veroorzaken namelijk een akute diurese en hebben geen effect op de glomerulaire filtratiesnelheid. Deze resultaten suggereren een beta-adrenoceptor gemedieerde vermindering in tubulaire reabsorptie. Gedurende de lange termijn behandeling met propranolol werd een daling van de plasma renineconcentratie waargenomen. Tertatolol daarentegen heeft geen invloed op de plasma renineconcentratie.

In hoofdstuk 7 zijn de hemodynamische effecten van de renale prodrug CGP 22 979A en zijn actieve verbinding CGP 18 137A beschreven. Gedeeltelijke hydrolyse van CGP 22 979A door acylase en glutamyltranspeptidase is nodig om de hydralazine-achtige vaatverwijder CGP 18 137A te genereren. Deze reacties verlopen sneller in de nier dan in ander weefsel (Orlowski et al, 1980) wat mogelijk een accumulatie van de actieve verbinding in de nier tot gevolg heeft. Lage doseringen CGP 22 979A (tot 10 mg/kg) hebben geen onmiddellijk effect op de bloeddruk, terwijl 30 mg/kg een daling van de bloeddruk veroorzaakt vergelijkbaar met de daling geïnduceerd door CGP 18 137A (1 mg/kg). In tegenstelling tot de actieve verbinding CGP 18 137A veroorzaakt de renale prodrug CGP 22 979A een akute toename van de renale doorbloeding en water- en zoutuitscheiding bij een onveranderde glomerulaire filtratiesnelheid.

De centrale hemodynamische veranderingen voor de actieve verbinding en de prodrug zijn in zoverre verschillend dat de actieve verbinding onmiddellijk de totale perifere weerstand doet dalen en het hartminuutvolume doet stijgen, terwijl de prodrug langzaam de totale perifere weerstand doet dalen en een kleine toename in hartminuutvolume veroorzaakt, mogelijk als gevolg van het hierboven beschreven diuretisch effect. In tegenstelling tot de effecten waargenomen gedurende de lange termijn CGP 18 137A behandeling is in het geval van CGP 22 979A geen tachykardie en geen toename in plasma renine-activiteit waargenomen. Terwijl in de akute experimenten de vaatverwijding prefe-

rentieel renaal is, wordt bij de chronische behandeling met CGP 22 979A een renale en splanchnische vaatverwijding gezien.

In hoofdstuk 8 zijn de implicaties van de verschillende regionale profielen van de antihypertensiva beschreven in relatie tot de lange termijn behandeling van hoge bloeddruk.

Doordat bij selectieve renale vaatverwijding bijwerkingen, zoals vochtretentie, tachykardie en een toename in plasma renineconcentratie, uitblijven, biedt deze groep van vaatverwijders mogelijk grote voordelen bij de behandeling van hoge bloeddruk.