

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.73>

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВЕРАПАМИЛА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА

Научная статья

Арльт А.В.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0001-5721-0613;

¹ Волгоградский Государственный Медицинский университет, Пятигорск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (arlt_av[at]bk.ru)

Аннотация

Одной из актуальных и сложных клинических задач является срочная терапия в остром периоде инсульта мозга. Именно в этот опасный период производится наибольшая группа реанимационных мероприятий. В данных условиях значимое место принадлежит предупреждению и терапии гипоксии головного мозга. При этом достаточно широко используются лекарственные средства, балансирующие мозговое кровообращение, микроциркуляцию и метаболические процессы в мозге.

Важной причиной избытка наполнения кровью головного мозга часто является повышение системного артериального давления, которое в норме при работе ауторегуляции реакций сосудов предохраняет мозг от избыточного кровенаполнения при повышении артериального давления до 160—170 мм рт. ст. [1]. При возрастающих стрессовых ситуациях, а также вследствие малоподвижного образа жизни с нарушением питания и вредными привычками - охранные возможности сосудов иссякают постепенно, и это может приводить к возникновению сначала небольших по силе и устойчивости, а далее распространенных и трудно поддающихся терапии расстройств. В данной статье представлены проведенные исследования с верапамилом в отношении влияния на ауторегуляторные реакции сосудов после создания экспериментальной модели ишемии головного мозга у лабораторных животных.

Ключевые слова: верапамил, эксперимент, лабораторные животные, мозговой кровоток, артериальное давление, ауторегуляция, ишемия.

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF VERAPAMIL IN SIMULATED CEREBRAL ISCHEMIA

Research article

Arlt A.V.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0001-5721-0613;

¹ Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation

* Corresponding author (arlt_av[at]bk.ru)

Abstract

One of the relevant and difficult clinical tasks is urgent therapy in the acute period of brain stroke. It is during this dangerous period that the largest group of resuscitation measures is performed. In these conditions, a significant place belongs to the prevention and therapy of cerebral hypoxia. In this case, drugs balancing the cerebral circulation, microcirculation and metabolic processes in the brain are widely used.

An important cause of excessive blood filling of the brain is often an increase in systemic arterial pressure, which normally, when autoregulation of vascular responses works, protects the brain from excessive blood filling when the blood pressure rises to 160-170 mmHg. [1]. Under increasing stress, as well as due to inactive lifestyle with dietary problems and unhealthy habits, the vascular protective capacity gradually depletes, and this can lead to the occurrence of initially small in strength and resistance, and then widespread and difficult to treat disorders. This article presents the studies conducted with verapamil with regard to the effect on autoregulatory vascular responses after creating an experimental model of cerebral ischemia in laboratory animals.

Keywords: verapamil, experiment, laboratory animals, cerebral blood flow, blood pressure, autoregulation, ischemia.

Введение

Характерность протекающих в головном мозге процессов круглые сутки связана с высокочастотными процессами, что постоянно требует многочисленного потребления глюкозы тканью мозга. Нервная ткань в действительности не обладает субстратом для анаэробных окислительных процессов и недостаточным запасом кислорода, вследствие этого, для адекватной работы мозга нужна достаточно большая работа кровоснабжения [2], [3]. В целом, для полной деятельности головного мозга невозможно обойтись без согласования некоторых факторов:

1. Наиболее благоприятное значение глюкозы в головном мозге, для полноценного его функционирования.
2. Не снижающаяся интенсивность системного кровообращения, для обеспечивающая естественный обмен веществ.
3. Функциональное состояние сосудов головного мозга, их тонус, являющиеся определяющими факторами для мозгового кровообращения [4].

Головной мозг, в среднем массой 1400—1500 г, в состоянии функционального отдыха принимает около 750 мл/мин крови, что в среднем составляет 15% от сердечного выброса. Объемная скорость кровотока в данных условиях

составляет примерно 50-60 мл/100 г/мин. Процесс старения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, часто развивает повреждение ауторегуляции мозгового кровообращения, которое приводит как следствие, к увеличению гипоксии мозга, и, соответственно, последующему повреждению механизмов развития ауторегуляторных процессов [5], [6].

Верапамил - препарат антиаритмиков IV класса по классификации Вогана—Вильямса, производное дифенилалкиламинов. Относится к блокаторам потенциалзависимых Са каналов L-типа, с выраженными антиаритмическими, антиангинальным и антигипертензивным эффектами. При курсовом влиянии (энтеральном и парентеральном) действует в основном на сердце: угнетает работу синусового и атриовентрикулярного узла, уменьшает проводимость, повышает эффективный рефрактерный период. Верапамил понижает тонус гладкой мускулатуры коронарных и периферических артерий, в целом общее сосудистое сопротивление на периферии, благодаря чему в результате данных эффектов служит препаратом выбора для терапии вазоспастической стенокардии [7], [8]. Режим сосудистой неполноценности головного мозга, развивающийся в результате инфаркта мозга, по всей видимости определяется как дисбаланс между потребностью и полноценным кровоснабжением головного мозга. Течение клинических проявлений сердечно-сосудистой недостаточности наступает, как правило, в мозгу при ухудшении системного артериального давления. Ауторегуляция имеет фундаментальную основу для нормального кровоснабжения головного мозга. Определенный фактор играет сосудистое сопротивление относительно высокого объема скорости мозгового кровообращения при использовании перфузионного давления. Известно, что основополагающее направление сосудистой структуры головного мозга — сохранение стабильности гемодинамического и биохимического равновесия при всевозможных патологических ситуациях решает тяжелую ультраструктурную основу развития саморегуляции мозгового кровообращения.

Цель исследования. Оценка способности верапамила влиять на изменение скорости мозгового кровотока и ауторегуляторные реакции сосудов мозга в до- и постишемическом периоде.

Материалы и методы

Материалы и методы. Острые опыты проведены на 24 белых крысах, массой 220-250 г, наркотизированных этаминал-натрием (40 мг/кг). Измерение артериального давления (систолического) измеряли прямым методом (непосредственно при помощи катетера, введенного в сонную артерию). Объемную скорость мозгового кровотока (мл/100г/мин) фиксировали технологией водородного клиренса в стоке венозных синусов при искусственной вентиляции легких [9]. Возможное свертывание крови предупреждали введением гепарина. Степень ауторегуляторных реакций оценивали по преобразованию объемной скорости мозгового кровотока (ОСМК) при последовательном снижении системного артериального давления. Исследуемый препарат верапамил вводили внутривенно, в дозах 0,1 и 1 мг/кг. Препараты вводили профилактически за 60 мин до ишемии, в случае лечебного эффекта введение проводили на 3-й минуте постишемического периода. В контрольной серии и сериях с введением таурина и верапамила использовали по 6 лабораторных крыс. Полученные показатели обрабатывали с помощью статистики, используя программу «BIOSTAT», с учетом критерия Стьюдента [10]. Результативная значимость статистических величин учитывалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе опытов до ишемии мозга нижней границей ауторегуляции установлен уровень артериального давления, равный 50-60 мм рт.ст. Полученные сведения представлены в таблице 1,2.

Таблица 1 - Оценка влияния верапамила (0,1 и 1 мг/кг) на показатели ауторегуляторных реакций сосудов мозга в периоде до ишемии мозга(профилактическое введение

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.73.1>

САД мм рт. ст.	Контроль ОСМК мл/100г/мин	Верапамил 0,1 мг/кг ОСМК	Верапамил 1 мг/кг ОСМК
Исход	109,9±3,6	117±5,1	115,3±5,1
100	-2,7±1,6	-3,8±4,5*	-4,7±4,9*
80	-6,3±4,7*	-5,7±1,6*	-10,2±5,7*
60	-18,6±7,2*	-17,1±2,9*	-9,6±8,2*
40	-37,8±6,9*	-25,9±6,3*	-12,4±7,3*

Примечание: * - данные достоверные относительно исходных данных ($p \leq 0,05$); $M \pm t$, D%, $n=8$

В доишемическом периоде в контрольной группе животных наблюдали незначительное снижение объемной скорости кровотока при понижении уровня САД до 100 и даже 80 мм рт.ст., что показывает способность сосудов к ауторегуляции и адаптации сосудов к изменению артериального давления. Тем не менее при понижении артериального давления до 40 мм рт.ст. наблюдали срыв ауторегуляции и пикирующее падение объемной скорости мозгового кровотока (-37,8±6,9*) достоверное к исходным значениям. При введении верапамила в дозе 0,1 мг/кг, глобальных изменений гемодинамики скорости мозгового кровотока по сравнению с контрольными значениями не наблюдали, только при снижении САД до 40 мм рт.ст. падение ОСМК было менее выражено, однако не достоверно по отношению

к контролю. Верапамил в дозе 1 мг/кг показал незначительное снижение мозгового кровотока и сохранение ауторегуляции, относительно значений контрольной серии.

Таблица 2 - Оценка влияния верапамила (0,1 и 1 мг/кг) на показатели ауторегуляторных реакций сосудов мозга в постишемическом периоде (терапевтическое введение)

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.73.2>

САД мм рт. ст.	Контроль ОСМК мл/100г/мин	Верапамил 0,1 мг/кг ОСМК	Верапамил 1 мг/кг ОСМК
Исход	99,7±4,7	117±5,1	115,3±5,1
100	-26,7±2,7*	-13,8±4,5*#	-9,7±4,9*#
80	-36,2±3,4*	-15,7±1,6*#	-11,2±5,7*#
60	-45,4±4,1*	-17,1±2,9*#	-13,6±8,2*#
40	-55,7±2,0*	-35,9±6,3*	-19,4±7,3*#

Примечание: * - данные достоверные относительно исходных данных ($p \leq 0,05$); # - данные достоверные относительно серии контрольных значений; $M \pm m$, D%, $n=8$

При введении верапамила в дозе 0,1 мг/кг, отмечали сдвиги ауторегуляции в сторону более низких значений артериального давления по сравнению с контрольными опытами. В сравнении с контрольными величинами под влиянием верапамила отмечали менее значимый спад быстродействия мозгового кровотока, достоверный по отношению к исходным и контрольным значениям. В контрольных опытах, в постишемическом периоде при постепенном снижении артериального давления от исходных цифр, до 60 мм рт.ст. не наблюдали восстановления ауторегуляторных реакций, что характерно для данной патологии в эксперименте.

Заключение

Верапамил (в дозах 0,1 и 1 мг/кг) тормозит уменьшение мозгового кровотока, вызываемое артериальной гипотензией при отсутствии начальной фазы повышения сопротивления сосудов мозга, которая наблюдалась в контрольных опытах. Верапамил повышает устойчивость режима мозгового кровообращения в постишемическом этапе, нивелируя стремительное падение скорости мозгового кровотока при ступенчатом уменьшении артериального давления до 40 мм рт.ст. Наиболее эффективен в этом отношении верапамил в дозе 1 мг/кг.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Бабиянц А.Я. Ауторегуляция мозгового кровотока в разные периоды наследственно обусловленной артериальной гипертензии / А.Я. Бабиянц // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – №3. – С. 38-40.
2. Баринов Э.Ф. Факторы риска и молекулярные механизмы их участия в патогенезе хронической ишемии мозга / Э.Ф. Баринов, Е.А. Стагинова, В.С. Сохина и др. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – № 2. – С. 121–128.
3. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М., 2001. – 327 с.
4. Покровская Е.М. Новые возможности лечения пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза / Е.М. Покровская, Н.А. Волон, И.С. Васильева // Медицинский совет. – 2012. – № 12. – С. 18–23.
5. Комплексная терапия хронической ишемии мозга / Под ред. В.Я. Неретина. – М., 2002. – 96 с.
6. Данияр Ж. Хроническая ишемия мозга / Ж. Данияр, Н.А. Бхат, К.Б. Раимкулова и др. // Вестник Казахского медицинского университета. – 2012. – С.100-102.
7. Гребнева А.Н. Сравнительная эффективность использования ивабрадина и верапамила в лечении больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей бронхиальной астмой / А.Н. Гребнева, Е.Н. Иевлев // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 6.
8. Прохорович Е.А. Особенности фармакотерапии ишемической болезни сердца в пожилом возрасте / Е.А. Прохорович // Медицинский совет. – 2012. – № 2. – С.12-16.

9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Изучение хронической токсичности. – М. : Гриф и К., 2012. – С. 17-19.

10. Макарова Н.В. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT / Н.В. Макарова. – СПб.: Политехника-сервис. – 2012. – 178 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Babijanc A.Ja. Autoregulacija mozgovogog krvotoka v raznye periody nasledstvenno obuslovennoj arterial'noj gipertenzii [Autoregulation of cerebral blood flow in different periods of hereditary arterial hypertension] / A.Ja. Babijanc // Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii [Journal of Fundamental Medicine and Biology]. – 2017. – №3. – P. 38-40. [in Russian]

2. Barinov Je.F. Faktory riska i molekularnyye mehanizmy ih uchastija v patogeneze hronicheskoy ishemii mozga [Risk factors and molecular mechanisms of their participation in the pathogenesis of chronic cerebral ischemia] / Je.F. Barinov, E.A. Statinova, V.S. Sohina et al. // Arhiv klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny [Archive of clinical and experimental medicine]. – 2020. – № 2. – P. 121–128. [in Russian]

3. Gusev E.I. Ishemija golovnogogo mozga [Cerebral ischemia] / E.I. Gusev, V.I. Skvorcova. – M., 2001. – 327 p. [in Russian]

4. Pokrovskaja E.M. Novye vozmozhnosti lechenija pacientov s serdechnoj nedostatochnost'ju vsledstvie postinfarkt'nogo kardioskleroza [New treatment options for patients with heart failure due to postinfarction atherosclerosis] / E.M. Pokrovskaja, N.A. Volov, I.S. Vasil'eva // Medicinskij sovet [Medical advice]. – 2012. – № 12. – P. 18–23. [in Russian]

5. Kompleksnaja terapija hronicheskoy ishemii mozga [Complex therapy of chronic cerebral ischemia] / Ed. by V.Ja. Neretina. – M., 2002. – 96 p. [in Russian]

6. Danijar Zh. Hronicheskaja ishemija mozga [Chronic cerebral ischemia] / Zh. Danijar, N.A. Bhat, K.B. Raimkulova et al. // Vestnik Kazahskogo medicinskogo universiteta [Bulletin of the Kazakh Medical University]. – 2012. – P.100-102. [in Russian]

7. Grebneva A.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' ispol'zovanija ivabradina i verapamila v lechenii bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca s soputstvujushhej bronhial'noj astmoj [Comparative efficacy of ivabradine and verapamil in the treatment of patients with coronary heart disease with concomitant bronchial asthma] / A.N. Grebneva, E.N. Ievlev // Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik [International Student Scientific Bulletin]. – 2017. – № 6. [in Russian]

8. Prohorovich E.A. Osobennosti farmakoterapii ishemicheskoy bolezni serdca v pozhilom vozraste [Features of pharmacotherapy of coronary heart disease in old age] / E.A. Prohorovich // Medicinskij sovet [Medical Council]. – 2012. – № 2. – P.12-16. [in Russian]

9. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja. Metodicheskie rekomendacii po izucheniju obshhetoksicheskogo dejstvija lekarstvennyh sredstv. Izuchenie hronicheskoy toksichnosti [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one. Methodological recommendations for the study of the general toxic effect of medicines. Study of chronic toxicity]. – М. : Гриф и К., 2012. – P. 17-19. [in Russian]

10. Makarova N.V. Statisticheskij analiz mediko-biologicheskikh dannyh s ispol'zovaniem paketov statisticheskikh programm Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT [Statistical analysis of biomedical data using statistical software packages Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT] / N.V. Makarova. – SPb.: Politehnika-servis. – 2012. – 178 p. [in Russian]