

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДИЛЦЕРЕНА (НИМОДИПИНА) НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ И ПОСЛЕ ГЛОБАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА

В. В. Александрин, Н. А. Хайлов, Г. Р. Мирзоян, Т. С. Ганьшина¹

В опытах на крысах и кошках исследовали влияние блокатора кальциевых каналов дилцерена (нимодипина) на локальный и регионарный мозговой кровоток. Дилцерен у интактных животных в большинстве опытов увеличивает кровоток в коре большого мозга и приток крови в мозг. В части опытов мозговой кровоток под влиянием препарата уменьшается или не претерпевает существенных изменений, что сопровождается выраженной гипотензией. После глобальной преходящей ишемии мозга дилцерен во всех экспериментах улучшает церебральную гемодинамику.

Ключевые слова: дилцерен, нимодипин, мозговое кровообращение, глобальная преходящая ишемия

ВВЕДЕНИЕ

Блокаторы кальциевых каналов, препятствующие поступлению в клетки гладкой мускулатуры сосудов внеклеточного кальция, получили распространение при лечении больных с сосудистыми заболеваниями мозга. Чаще других препаратов этой группы в неврологической практике применяют нимодипин (дилцерен, “Slovakofarma”).

Вместе с тем вопрос о целесообразности применения нимодипина при ишемическом инсульте и других цереброваскулярных расстройствах продолжает обсуждаться в литературе. Это обусловлено тем, что результаты экспериментального и клинического изучения нимодипина неоднородны. Так, установлено, что нимодипин усиливает кровоснабжение мозга и обладает выраженными нейропротекторными свойствами [1, 4, 6, 8 – 11]. Однако имеются сообщения об отсутствии нейропротекторных свойств у нимодипина [2 – 5, 7].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния нимодипина (дилцерена) на кровоснабжение мозга интактных животных и в условиях глобального ишемического поражения мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили под общей анестезией на крысах-самцах массой 250 – 350 г (хлоралгидрат, 400 мг/кг внутрибрюшинно) и кошках (хлоралоза, 50 мг/кг и уретан, 500 мг/кг внутривенно) в условиях искусственной вентиляции легких.

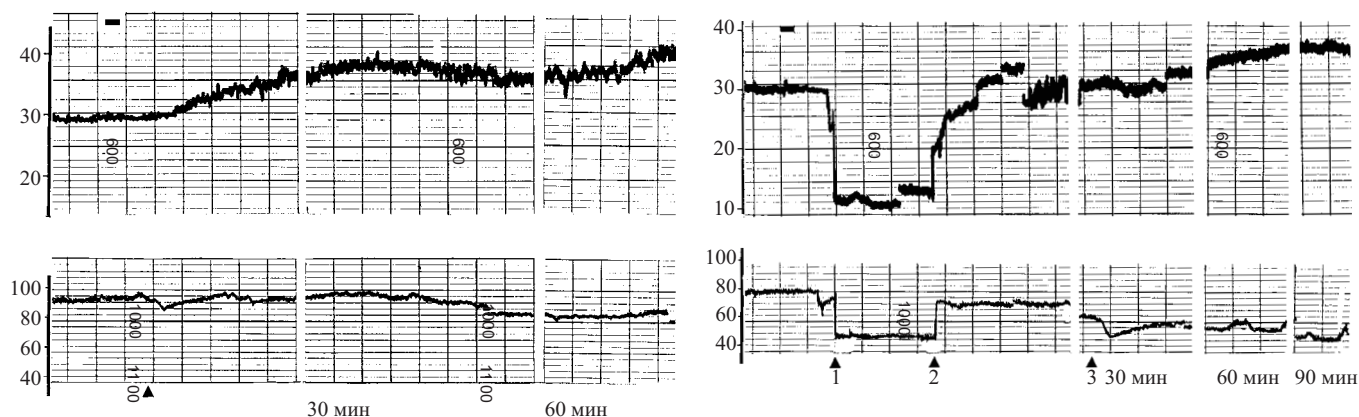
Локальный кровоток регистрировали в теменной области головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 (“Transonic Systems Inc.”, США). Для этой цели игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга с помощью микроманипулятора и коромысла. Для регистрации притока крови в мозг использовали ультразвуковой флоуметр T106 (“Transonic Systems Inc.”). Для этого датчик флоуметра диаметром 2 мм устанавливали на общей сонной артерии кошек. При этом перевязывали все артерии, питающие кровью экстракраниальные ткани головы, а именно, каудальную и краниальную артерии, мышечные ветви, затылочную, язычную, челюстную, большую ушную, поверхностную височную и нижнюю зубную артерии. Для регистрации артериального давления полиэтиленовый катетер вставляли в бедренную артерию и соединяли с электроманометром “BPR-01 Experimentria” (Венгрия).

Дилцерен вводили внутривенно в дозе 0,03 мг/кг. Ранее было показано, что именно в такой дозе нимодипин проявлял наиболее выраженные цереброваскулярные свойства [1]. Данные обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что дилцерен оказывает существенное влияние на локальный кровоток в коре большого мозга интактных крыс. В большинстве опытов препарат вызывал усиление микроциркуляции в коре в среднем на 38 ± 5 % (*n* = 11). Цереброваскулярный эффект препарата развивался преимущественно сразу же после введения и достигал максимальных значений на 40 – 50 минутах. В 5 опытах из 19 под влиянием дилцерена кровоток понижался в среднем на 20 %. В од-

¹ Лаборатория фармакологии цереброваскулярных расстройств (руководитель — проф. Р. С. Мирзоян) НИИ фармакологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.



Влияние дилцерена (0,03 мг/кг внутривенно) на кровоток в коре большого мозга и артериальное давление у интактной крысы (слева) и у крысы после глобальной проходящей ишемии мозга (справа).

Сверху вниз: отметка времени — 1 мин., кровоток в усл. ед., артериальное давление в бедренной артерии в мм рт. ст., отметка введения препарата. 1 — окклюзия общих сонных артерий и кровопускание; 2 — снятие зажимов и реинфузия крови; 3 — введение препарата.

ном из них наблюдался двухфазный эффект: после кратковременного уменьшения кровотока возрастал. В 3 опытах существенные изменения кровотока отсутствовали. Во всех опытах дилцерен в дозе 0,03 мг/кг понижал артериальное давление в среднем на 32–2,3% ($n = 21$). Этот эффект развивался сразу же после введения препарата, через 5 мин уровень артериального давления частично восстанавливался, но не достигал исходного значения до конца эксперимента (рисунок).

В отдельной серии опытов исследовали влияние дилцерена на приток крови в мозг кошек с помощью ультразвукового флоуметра. В этих экспериментах дилцерен оказывал неодинаковое влияние на церебральную гемодинамику. В большинстве опытов регионарный кровоток увеличивался, в части экспериментов — уменьшался. Во всех экспериментах этой серии дилцерен понижал артериальное давление. Можно полагать, что гипотензивное действие препарата нивелировало его цереброваскулярный эффект.

Учитывая возможные различия в цереброваскулярных реакциях на препарат интактного и ишемизированного мозга, специальную серию опытов посвятили изучению влияния дилцерена на мозговое кровообра-

щение ишемизированного мозга. Опыты выполняли на крысах после глобальной проходящей ишемии головного мозга. Для этого производили окклюзию обеих общих сонных артерий с одновременным кровопусканием и снижением артериального давления до 40 мм рт.ст. Через 10 мин зажимы с обеих сонных артерий удаляли и кровь реинфузировали. Спустя 30–50 мин после указанной процедуры крысам вводили дилцерен в дозе 0,03 мг/кг внутривенно. В этих условиях дилцерен усиливал микроциркуляцию в среднем на 37–11,9% ($n = 7$) (таблица). Усиление кровоснабжения ишемизированного мозга отмечалось во всех опытах. В 4 случаях максимальное увеличение локального мозгового кровотока наблюдалось через 10 мин после введения препарата. В остальных — увеличение мозгового кровотока отмечалось на 30–40-й минутах наблюдения. На фоне ишемического поражения мозга дилцерен не оказывал существенного влияния на артериальное давление (см. рисунок). Можно полагать, что это обстоятельство лежит в основе однонаправленных изменений церебральной гемодинамики под влиянием дилцерена в условиях ишемии мозга.

Влияние дилцерена на локальный мозговой кровоток (в условных единицах) у крыс после глобальной проходящей ишемии головного мозга

№ опыта	Исходный уровень	Ишемия, 10 мин	Реперфузия	40–50 мин после ишемии	Время после введения дилцерена, мин															
					10	20	30	40	50	60										
1	43	3	43	15	20	22	27	27	24	24										
2	14	4	20	13	13	14	15	15	15	15										
3	33	6	36	33	31	35	40	40	40	40										
4	25	2	44	10	10	11	11	19	19	19										
5	25	3	43	19	30	28	28	28	26	22										
6	18	2	31	10	11	11	11	11	10	10										
7	17	2	12	9	10	9	9	9	9	9										
8	49	4	56	30	33	33	33	33	33	33										
	28	4,5	3,25	0,5	36,5	5,0	17,4	3,3	19,7	3,6	20,4	3,7	21,6	4,1	22,7	3,9	22,3	3,8	21,6	3,9

Таким образом, дилцерен оказывает выраженное влияние на локальный и регионарный мозговой кровоток. У интактных животных препарат в большинстве опытов повышает уровень мозгового кровотока, существенно понижая уровень артериального давления. В опытах на крысах с глобальной преходящей ишемией головного мозга дилцерен усиливал кровоснабжение мозга во всех экспериментах.

ВЫВОДЫ

1. Дилцерен у интактных животных в большинстве опытов увеличивает локальный и регионарный мозговой кровоток, понижая при этом артериальное давление. В части опытов мозговой кровоток под влиянием препарата либо уменьшается, либо не претерпевает существенных изменений.

2. После глобальной преходящей ишемии мозга дилцерен во всех опытах усиливает церебральную гемодинамику.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 01 – 04 – 48429).

ЛИТЕРАТУРА

1. P. C. Мирзоян, Д. Д. Мацневский, Г. А. Семкина, *Бюл. экпер. биол.*, № 10, 410 – 413 (1994).
2. N. Ahmed, P. Nasman, and N. G. Wahlgren, *Stroke*, **31**, 1250 – 1255 (2000).
3. L. Bogaert, M. J. O'Neill, J. Moonen, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **411**, 71 – 83 (2001).
4. J. Horn, R. J. de Haan, M. Vermeulen, P. G. M. Luinen, and M. Limburg, *Stroke*, **32**, 2433 – 2438 (2001).
5. J. Horn, R. J. de Haan, M. Vermeulen, and M. Limburg, *Stroke*, **32**, 461 – 465 (2001).
6. Sh.-I. Ichihara, Y. Tsuda, N. Hosomi, et al., *J. Neurol. Sci.*, **144**, 84 – 90 (1996).
7. B. Infeld, S. M. Davis, G. A. Donuan, et al., *Stroke*, **30**, 1417 – 1423 (1999).
8. A. I. Korenkov, J. Pahnke, K. Frei, et al., *Neuroserg. Rev.*, **23**, 145 – 150 (2000).
9. G. Rasmussen, B. Bergholdt, B. Dalh, et al., *Acta Neurol. Scand.*, **99**, 182 – 186 (1999).
10. J. M. Roda, F. Carceller, E. Diez-Tejedor, and C. Avendano, *Stroke*, **26**, 1888 – 1892 (1995).
11. I. Q. Yang, and Q. X. Zhou, *Acta Pharmacol. Sin.*, **22**(5), 423 – 427 (2001).

Поступила 16.11.2001

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF DILCEREN (NIMODIPINE) ON THE CEREBRAL CIRCULATION IN INTACT ANIMALS AND AFTER GLOBAL BRAIN ISCHEMIA

V. V. Aleksandrin, N. A. Khailov, G. R. Mirzoyan, and T. S. Gan'shina

Laboratory of Pharmacology of Cerebrovascular Disorders, Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The influence of the calcium entry blocker dilceren (nimodipine) on the local and regional circulation was studied in rats and cats. In the majority of experiments on intact animals, dilceren increased the local and regional blood flow. However, in some cases, the circulation decreased or remained unchanged, which was accompanied by pronounced hypotension. Administered after global brain ischemia, dilceren improved the cerebral hemodynamics in all experiments.