

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ КЕТАМИНА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ ИНТАКТНЫХ И ИШЕМИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

В. С. Мелкумян¹, Н. А. Хайлов², М. Д. Гаевый¹

В опытах на крысах исследовали влияние кетамина на локальный мозговой кровоток в условиях нормы и после глобальной переходящей ишемии мозга. Установлено, что кетамин увеличивает локальный мозговой кровоток у интактных крыс. В условиях глобальной ишемии мозга кетамин не ухудшает кровоснабжение в коре головного мозга несмотря на выраженную гипотензию. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии кетамина на локальный мозговой кровоток.

Ключевые слова: кетамин, мозговое кровообращение, глобальная переходящая ишемия мозга

ВВЕДЕНИЕ

При проведении хирургических операций одним из наиболее частых и тяжелых осложнений является церебральная ишемия. В качестве препарата для внутривенного наркоза при различных хирургических вмешательствах в настоящее время широко используется кетамин [2], являющийся неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. Известно, что в патогенезе ишемических поражений мозга придается важное значение возбуждающим аминокислотам и антагонистам их специфических рецепторов, среди которых наиболее изучены NMDA-рецепторы [1, 3, 4, 7]. Согласно литературным данным, кетамин помимо анестетического и анальгезирующего действия обладает нейропротек-

торным эффектом: стабилизирует лизосомальные мембраны нейронов [8, 9], оказывает защитное действие на культуры нейронов коры и других отделов головного мозга при гипоксии [6]. Однако кетамин оказывает свой нейропротекторный эффект не на всех моделях гипоксии и ишемии [5].

Изучено влияние кетамина на мозговое кровообращение у интактных крыс и после глобальной переходящей ишемии мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 20 беспородных крысах, массой 250 – 350 г под общей анестезией (хлоралгидрат 400 мг/кг внутривенно). Регистрацию локального кровотока (ЛМК) проводили в теменной области головного мозга с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 фирмы “Trasonic Systems Inc.” (США). Для этой цели игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры головного мозга с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно в бедренной артерии про-

¹ Кафедра фармации Пятигорской государственной фармацевтической академии, Пятигорск, 357500, ул. Калинина, 1.

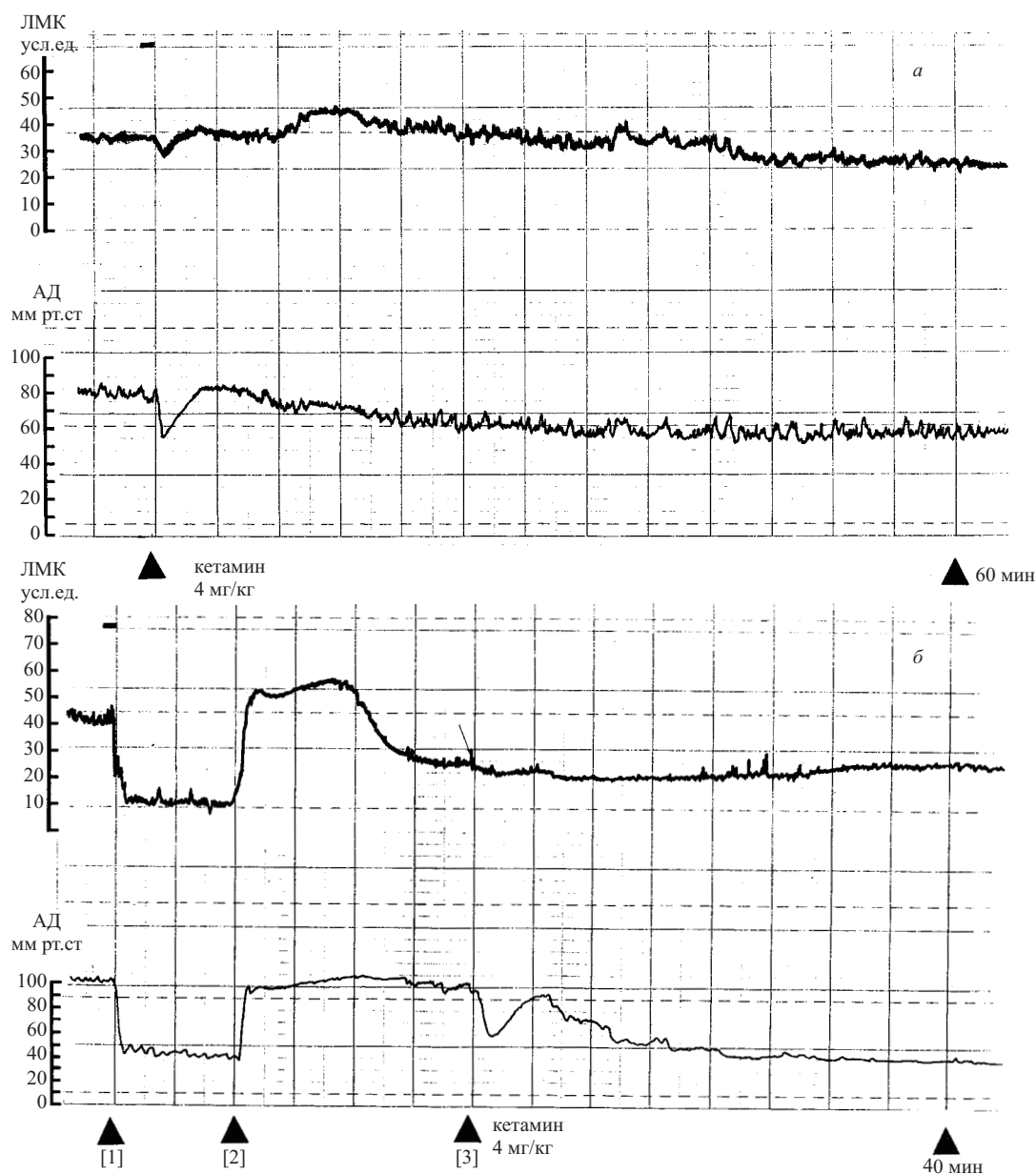
² Лаборатория фармакологии цереброваскулярных расстройств (руководитель — проф. Р. С. Мирзоян) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Таблица 1. Влияние кетамина (4 мг/кг внутривенно) на локальный кровоток в коре головного мозга (в усл. ед.) у интактных крыс

№ опы- та	Исход- ный уро- вень	Время, мин							
		1	5	10	15	30	45	60	
1	50	45	53	53	55	60	60	55	
2	35	35	40	39	40	40	40	40	
3	35	27	29	33	35	38	40	38	
4	40	35	43	45	50	45	42	40	
5	52	45	52	50	53	65	60	60	
6	50	48	67	62	58	55	55	52	
7	45	43	60	55	53	53	56	55	
8	35	30	40	32	37	35	35	35	
9	50	52	75	65	72	65	60	60	
<i>M ± m</i>	43,56 ± 2,44	40,00 ± 2,85	51,00 ± 4,87	48,22 ± 3,97	49,89 ± 4,35	50,67 ± 3,86	49,78 ± 3,44	48,33 ± 3,33	

Таблица 2. Влияние кетамина (4 мг/кг внутривенно) на артериальное давление (в мм рт. ст.) у интактных крыс

№ опы- та	Исход- ный уро- вень	Время, мин							
		1	5	10	15	30	45	60	
1	108	70	105	103	98	93	95	100	
2	95	75	84	85	90	90	90	90	
3	90	65	69	75	70	70	77	85	
4	70	55	62	60	58	58	60	60	
5	75	60	70	65	60	55	55	58	
6	70	68	70	70	68	65	65	65	
7	75	55	68	70	75	70	70	70	
8	75	45	75	67	60	68	70	70	
9	100	98	100	95	90	87	85	85	
<i>M ± m</i>	84,22 ± 4,75	65,67 ± 5,06	78,67 ± 5,03	76,67 ± 4,86	75,00 ± 4,67	72,89 ± 4,63	74,11 ± 4,56	75,89 ± 4,87	



Влияние кетамина (4 мг/кг внутривенно) на кровоток в коре головного мозга и артериальное давление у интактной крысы (а) и крысы после глобальной ишемии мозга (б).

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.

Таблица 3. Влияние кетамина (4 мг/кг внутривенно) на локальный мозговой кровоток (в усл. ед.) у ишемизированных крыс

№ опыта	Исходный уровень	Ишемия 10 мин	Реперфузия	30 – 40 мин после ишемии	Время после введения кетамина, мин							
					1	5	10	20	30	40	50	60
1	40	10	90	31	27	29	29	30	31	33	34	28
2	36	8	95	38	31	32	32	33	38	39	38	39
3	30	7	43	25	20	22	19	20	22	25	25	24
4	38	9	55	31	22	30	31	29	29	29	28	29
5	23	5	34	22	18	19	18	18	17	16	15	14
6	36	5	80	30	18	20	21	22	23	20	18	17
7	32	6	73	35	26	28	27	29	34	34	33	32
$M \pm m$	$33,57 \pm 22,18$		$67,14 \pm 8,9$	$30,29 \pm 2,07$	$23,14 \pm 1,88$	$25,71 \pm 1,98$	$25,29 \pm 2,21$	$25,86 \pm 2,18$	$27,71 \pm 2,79$	$28,0 \pm 3,09$	$27,29 \pm 3,22$	$26,14 \pm 3,26$

Таблица 4. Влияние кетамина (4 мг/кг внутривенно) на артериальное давление (мм рт. ст.) у ишемизированных крыс

№ опыта	Исходный уровень	Ишемия, 10 мин	Реперфузия	30 – 40 мин после ишемии	Время после введения кетамина, мин							
					1	5	10	20	30	40	50	60
1	103	48	120	70	59	67	63	63	62	61	58	52
2	120	45	120	113	84	113	105	100	90	82	70	62
3	103	42	109	99	58	95	76	50	40	40	38	36
4	104	45	112	109	53	105	110	71	65	60	58	55
5	70	40	72	60	35	45	43	38	36	35	32	30
6	99	43	108	85	49	65	62	68	60	50	45	42
7	112	47	121	67	48	63	65	61	58	51	49	48
<i>M ± m</i>	101,57 ± 5,9	44,29 ± 1,06	108,86 ± 6,48	86 ± 8,13	55,14 ± 5,68	79 ± 10	74,86 ± 9,39	64,29 ± 7,35	58,71 ± 6,72	54,14 ± 5,88	50 ± 4,93	46,43 ± 4,22

водили регистрацию артериального давления с помощью “BPR-01 Experimetria” (Венгрия).

Глобальную преходящую ишемию вызывали у крыс путем окклюзии обеих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40 мм рт. ст. методом кровопускания. Через 10 мин зажимы с обеих сонных артерий удаляли и кровь реинфузировали. Спустя 30 – 40 мин после указанной процедуры крысам вводили кетамин в дозе 4 мг/кг. Данные обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование на интактных крысах позволило установить, что в 8 опытах из 9-ти кетамин в дозе 4 мг/кг внутривенно сразу после введения вызывает кратковременное понижение ЛМК в среднем на $10 \pm 2,6$ (рисунок, *a*), которое восстанавливалось уже на 5-й мин. В одном опыте снижение ЛМК продолжалось в течение первых 10 мин и только на 15-й мин наблюдалось его восстановление. В дальнейшем кетамин вызывал усиление кровоснабжения мозга в среднем на $19 \pm 4,5\%$ ($10 \div 29$) ($n = 9$), которое продолжалось с 15-й по 60-ю мин (табл. 1).

Во всех опытах кетамин понижал уровень артериального давления (рисунок). Этот эффект развивался сразу после введения препарата и составил в среднем $-24 \pm 3,1\%$ ($17 \div 31$). Начиная с 5-й мин уровень АД постепенно повышался, но не достигал исходной величины (табл. 2).

В отдельной серии опытов было изучено влияние кетамина в той же дозе на ЛМК у ишемизированных крыс. Препарат вводили через 30 – 40 мин после ишемии. Опыты показали, что кетамин у ишемизированных животных на первой минуте после введения также как и у интактных животных вызывал небольшое уменьшение ЛМК, которое в среднем составило $10 \pm 2,6\%$ ($n = 8$), затем в большинстве опытов к 30 – 40 наблюдалось восстановление микроциркуляции мозга (табл. 3, рисунок, *b*). В 2 опытах была отмечена тенденция к восстановлению мозгового кровото-

ка, и только в 2 опытах наблюдалось его небольшое снижение.

На фоне ишемизированного поражения мозга кетамин почти сразу же после введения понижал уровень АД в среднем на $35,4 \pm 4,6\%$. В дальнейшем, в 2 из 7 опытов на 5 – 10-й мин наблюдалось восстановление АД до исходного уровня, затем было отмечено повторное его снижение, продолжавшееся до конца эксперимента, которое составило в среднем $-44,5 \pm 5,1\%$ (табл. 4, рисунок, *b*).

Таким образом, проведенные опыты показали, что кетамин оказывает положительное влияние на локальный мозговой кровоток как у интактных животных, так и в условиях глобальной преходящей ишемии мозга. Препарат увеличивает локальный мозговой кровоток у интактных животных и способствует восстановлению кровоснабжения мозга у крыс после глобальной ишемии мозга, несмотря на выраженную гипотензию. Можно полагать, что в условиях ишемического поражения улучшение церебральной гемодинамики обусловлено непосредственным влиянием препарата на тонус мозговых сосудов.

ВЫВОДЫ

1. Кетамин увеличивает локальный мозговой кровоток у интактных крыс, не оказывая при этом существенного влияния на АД.
2. После глобальной ишемии мозга кетамин при выраженной гипотензии способствует восстановлению кровоснабжения в коре головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ю. Беспалов, Э. Э Звартау, *Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов*, Невский диалект, Санкт-Петербург (2000).
2. А. Ю. Лубнин, А. В. Шмигельский, О. Б. Сазонова и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, № 4, 25 – 27 (2000).
3. J. Castillio, A. Davalos, and M. Noya, *Lancet*, **349**, 79 – 83 (1997).
4. M. Cazin, M. Luyckx, C. Brunet, and C. Meresse, *Pharm. Belg.*, **4 – 6(2)**, 353 – 355 (1991).
5. A. D. Finck, E. Samaniego, and S. H. Ngai, *Anesthesiol.*, **71(3A)**, Suppl., 571 (1989).
6. F. W. Marcous, J. E. Goodrich, A. W. Probert, and M. A. Dominick, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **28(1)**, 133 (1987).

7. K. Matsumoto, E. Lo, A. R. Pierce, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **16**, 114 – 124 (1996).
8. C. T. O'Shaughnessy and D. Lodge, *Eur. J. Pharmacol.*, **153**(2–3), 201 – 209 (1988).
9. D. Stolke, A. Weidner, and H. Dietz, *Anasth. Intensivther. Notfallmed.*, **15**(3), 224 – 227 (1989).

Поступила 27.05.03

THE EFFECT OF KETAMINE ON THE CEREBRAL CIRCULATION IN INTACT AND ISCHEMIC ANIMALS

V. S. Melkumyan¹, N. A. Khailov², M. D. Gaevyi¹

¹ Pharmacology Department, State Pharmaceutical Academy, ul. Kalinina 11, Pyatigorsk, 357500 Russia

² Laboratory of Pharmacology of Cerebrovascular Disorders, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The influence of ketamine on the local cerebral circulation was studied in intact rats and under the conditions of global brain ischemia. The drug increased the local blood flow in intact rats. Despite pronounced hypotension accompanying the global brain ischemia, ketamine helped maintenance of the cerebral circulation.