

Розвиток гіпотензії та брадикардії під впливом пропофолу у щурів з цукровим діабетом

Н.В. Добреля¹, І.В. Іванова¹, В.Г. Сидоренко¹, О.С. Хромов¹, Д.О. Дзюба²,
О.А. Лоскутов², А.І. Соловйов¹

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ;

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ;
e-mail: ndobrelya@gmail.com

Пропофол – анестетик, який широко застосовується в клінічній практиці та рекомендований для використання у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), оскільки він дає менше ускладнень порівняно з іншими препаратами. Проведення операційних втручань може супроводжуватися виникненням гіпоксичного стану. Метою нашого дослідження було вивчення впливу пропофолу на швидкість судин великого кола кровообігу, середній артеріальний тиск (САТ) та частоту скорочень серця (ЧСС) за умов нормоксії та гіпоксії у щурів зі індукованим стрептозотоцином ЦД 1-го типу. Дія пропофолу (10^{-9} – 3×10^{-4}) моль/л на сегменти аорти щурів з ЦД викликала більш виражене дозозалежне розслаблення порівняно зі щурами контрольної групи. Одноразове внутрішньовенне введення пропофолу не призводило до змін гемодинаміки у щурів контрольної групи, але у щурів з ЦД викликала дозозалежне зниження ЧСС та САТ при дії максимальної досліджуваної дози за умов нормоксії. Введення пропофолу на тлі гіпоксичної гіпоксії (ГГ) не знижувало САТ, але зменшувало ЧСС у щурів контрольної групи. У щурів з ЦД вплив пропофолу на тлі ГГ спричиняв поступове зниження САТ та ЧСС, причому зміни ЧСС були достовірно більшими, ніж у контролі. ГГ, якій піддавали тварин після введення пропофолу, викликала більше зниження САТ, ніж без препарату, в обох групах щурів. ГГ не викликала суттєвих змін ЧСС щурів контрольної групи незалежно від попереднього введення пропофолу, але у щурів з ЦД після введення анестетика гіпоксичний вплив провокував зниження ЧСС, що у 37,5 % тварин супроводжувалося періодами різкого зменшення САТ та брадикардією. Таким чином, пропофол не викликає зміни показників гемодинаміки здорових щурів за умов нормоксії, проте знижує ЧСС та САТ у щурів із ЦД, особливо при сукупній дії з гіпоксією. Отримані результати можуть допомогти у розробці рекомендацій щодо застосування пропофолу у пацієнтів із ЦД. Ключові слова: цукровий діабет; артеріальний тиск; гіпотензія; частота скорочень серця; брадикардія; пропофол.

ВСТУП

У численних дослідженнях було показано, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) періопераційна смертність та частота ускладнень вища, ніж у пацієнтів без цього захворювання [1, 2]. Для зниження ймовірності виникнення пері- та постопераційних ускладнень слід вибрати відповідні засоби для наркозу та знеболювання, враховуючи не тільки вплив препаратів на вміст глюкози в крові пацієнтів з діабетом, але й такі ускладнення, як діабетична периферична нейропатія, патологія

серцево-судинної системи, порушення функції нирок, некроз кінцівок, цереброваскулярні захворювання. Прогресування ЦД викликає зміни фармакодинаміки та фармакокінетики лікарських засобів, особливо анестетиків, але літературних даних щодо цього впливу недостатньо [3]. Ще менше відомостей про розвиток та особливості побічної дії препаратів та сукупну дію разом з несприятливими факторами, що можуть виникнути під час хірургічного втручання.

Одним з препаратів, які активно застосовують при проведенні анестезії хворих на

ЦД є пропофол, оскільки він менше впливає на рівень глікемії та дає можливість уникнути порушень ендокринного гомеостазу й коливань вмісту інсуліну в крові. Клінічні дослідження показують, що загальна анестезія пропофолом забезпечує кращу стабільність вмісту глюкози та інсуліну в крові та ефективніше запобігає вивільненню кортизолу під час хірургічної операції порівняно з інгаляційними анестетиками [4, 5]. В інших працях показано гіпотензивну дію пропофолу та його здатність викликати зміни частоти скорочень серця (ЧСС) [6, 7], але чи змінюється ця здатність пропофолу за умов ЦД наразі невідомо. Існують обмежені дані щодо інтенсивнішого впливу пропофолу на періопераційну стабільність гемодинаміки порівняно із інгаляційною анестезією севофлураном у пацієнтів літнього віку з ЦД, яким здійснюють несерцеві операції [8]. При проведенні операційних втручань, а також у найближчий післяопераційний період через різноманітні причини може виникати гіпоксія, яка також викликає зниження тиску крові в великому колі кровообігу [9]. Але сукупна дія пропофолу та гіпоксії на тлі ЦД досліджена не була.

Метою нашої роботи було вивчення впливу пропофолу на зміни скоротливості судин великого кола кровообігу, середнього артеріального тиску (САТ) та ЧСС за умов нормоксії та гіпоксії у щурів з стрептозоточиніндукованим ЦД 1-го типу.

МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на 48 дорослих щурах-самцях лінії Вістар масою 225 ± 12 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV, 2006 р., в редакції від 2020 р.) та Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою

науковою метою (1986, у редакції 2005 р.). Процедури з експериментальними тваринами схвалені комісією з питань біоетики ІФТ (протокол № 01/12/20 від 28.12.2020 р.). Тварин виводили з експерименту введенням летальної дози уретану (внутрішньовенно 150 мг на 100 г маси тіла).

Моделювання цукрового діабету 1-го типу. Щурів розподілили на дві групи методом випадкової вибірки. Тварини 1-ї контрольної групи отримали ін'єкції цитратного буферного розчину, а тваринам 2-ї групи моделювали ЦД 1-го типу одноразовою внутрішньоочеревиною ін'єкцією стрептозоточину у дозі 65 мг/кг у цитратному буферному розчині. Розвиток експериментального діабету контролювали за наявністю гіперглікемії, що перевищувала 20 ммоль/л. Концентрацію глюкози в плазмі крові щурів обох груп вимірювали за допомогою електронного глюкометра Biopime (Швейцарія).

Методика реєстрації тонузу ізольованих судин. Скоротливу активність ізольованих судинних препаратів реєстрували в ізометричному режимі за допомогою ємнісних датчиків напруження Danish Myo Technology (Данія) та комп'ютерної програми LabScribe 2 (США).

Сегменти аорти розміщували у проточній камері об'ємом 1 мл, де їх закріплювали на двох сталевих гачках, один з яких був стаціонарно вмонтований до стінки камери, а інший поєднаний зі штоком тензодатчика. Кільця аорти в камері перфузували буферним розчином за сталою швидкістю 1,5 мл/хв за допомогою перистальтичного насоса IPS ISM 930 «Ismatec» (Німеччина) при 37°C. Сегменти попередньо пасивно розтягували із силою 8–12 мН та періодично стимулювали розчином Кребса, що містив 60 ммоль/л КСІ, до досягнення стабільних скоротливих відповідей. Цілісність ендотеліального шару перевіряли за допомогою аплікації ацетилхоліну (10^{-6} моль/л) на попередньо скорочені норадреналіном судинні сегменти.

Усі застосовані фармакологічні агенти

додавали за допомогою перфузійної системи. Пропофол використовували в концентраціях 10^{-9} – 3×10^{-4} моль/л. Середні ефективні концентрації речовин представлено як негативний логарифм концентрації речовини, потрібної для розвитку напівмаксимальної відповіді (pD_2), який розраховували за допомогою програми OriginPro 9.0 («OriginLab Corporation», США). Підсумкові значення pD_2 були отримані усередненням pD_2 , отриманих окремо для кожного судинного препарату.

Реєстрація показників гемодинаміки щурів in vivo. Гострі досліди проводили на тваринах під хлоралозо-уретановим наркозом (1:10; внутрішньоочеревинно, з розрахунку 30 мг уретану на 100 г маси тіла) та введенні атропіну у дозі 0,02 мг/кг (внутрішньом'язово) для запобігання бронхо- й ларингоспазму та зменшення секреції залоз [10]. Щурів у хірургічній стадії наркозу поміщали на термостабілізований операційний стіл, у дистальні відділи кінцівок підшкірно вводили електроди для реєстрації електрокардіограми (ЕКГ) у 2-му стандартному відведенні. Після трахеостомії ліву загальну сонну артерію катетеризували тефлоновим катетером для інвазивної реєстрації артеріального тиску крові. Ін'єкції гепарину робили підшкірно з розрахунку 50 од на 100 г маси тіла. Пропофол вводили через поставлений у праву яремну вену катетер з ін'єкційним портом у дозах 1,8–54 мг/л об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Штучну вентиляцію легень проводили за допомогою апарату Ugo Basile Rodent Ventilator 7025 (Німеччина) та блоку дозиметрів (Україна) з частотою 80 хв^{-1} та об'ємом 10 мл/кг. Оцифровували результати аналогово-цифровим конвертором PowerLab 4/30 (Австралія). Обробку сигналів проводили за допомогою програми "Chart5" (Австралія).

Моделювання гіпоксичної гіпоксії (ГГ) здійснювали штучною вентиляцією легень тварин газовою сумішшю, що містила 10% O_2 протягом 20 хв.

Статистична обробка результатів. Усі розрахунки проводили з використанням

програм Origin Pro 9.0 («Origin Lab Co», США), Exel («Microsoft», США) та Statistica 8 («Stat Soft Inc.», США). Наведені результати представлено у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної похибки середнього арифметичного (m) для певної вибірки (n). Перевірку вибірок на їх належність до нормально розподілених здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Отримані значення порівнювали з використанням параметричного критерію t Стьюдента для непарних вимірів. Розходження вважалися достовірними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

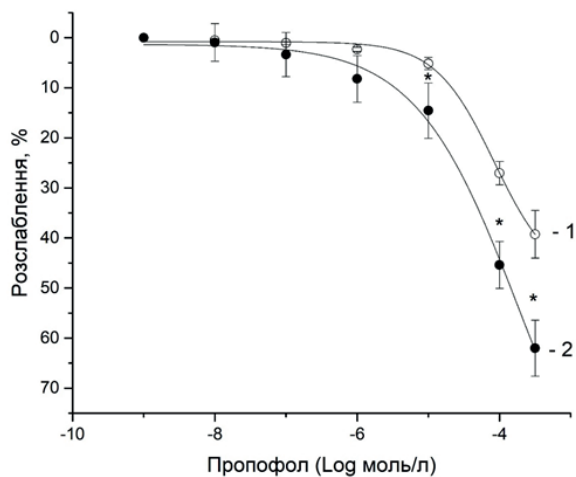
У результаті проведених досліджень встановлено, що пропофол у концентраціях 10^{-9} – 3×10^{-4} моль/л викликав дозозалежну вазодилатацію препаратів аорти, попередньо активованих фенілефрином (10^{-6} моль/л). Дія пропофолу починалася з концентрації (10^{-5} моль/л) при впливі на сегменти аорти здорових щурів, однак при його дії на судини щурів із ЦД ефект спостерігався на нижчій концентрації (10^{-6} моль/л; рисунок). Виявили, що препарат призводив до значно більшої дилатації сегментів аорти щурів з ЦД порівняно з контрольними, починаючи з концентрації 10^{-5} моль/л. Так, максимальна амплітуда індукованої пропофолом релаксації аорти щурів з ЦД при його дії у найбільшій досліджуваній концентрації сягала 60,0%, що відрізнялося від цього показника у контрольній групі (39,3%).

Чутливість гладеньком'язових клітин аорти до пропофолу за умов діабету не відрізнялася від показника у контролю: середнє значення ефективної концентрації пропофолу EC_{50} становило $-4,1 \pm 0,08$ та $-3,7 \pm 0,6$ у контролі та при діабеті відповідно ($n = 8$, $P < 0,05$).

Загалом у літературі описані різнонаправлені зміни скоротливості судин за умов ЦД. Існує багато свідчень того, що при цьому захворюванні скоротливі відповіді судинних

гладеньких м'язів підвищені. Але також відомо про зниження констрикторних реакцій або посилення вазодилатації за умов діабету, залежно від виду тварин, періоду розвитку захворювання, типу судини та дії фізіологічно активного чинника. Так, максимальна скоротлива відповідь на дію фенілефрину, серотоніну та простагландину F_{2α} головних легеневи артерій щурів із індукованим стрептозотоцином діабетом була меншою порівняно з контролем, хоча не спостерігалося змін чутливості до цих агоністів [11]. Продемонстрована відсутність гіпоксичної вазоконстрикції та зміна цієї реакції на дилатацію за умов ЦД на зрізах легень [12].

Узагальнюючи дані літератури, можна дійти висновку, що ЦД та пропофол впливають на одні й ті самі механізми регуляції тонуусу судин та іонні канали клітин, викликаючи протилежно направлені зміни. Дослідження показали, що пропофол спричиняє розслаблення судин за допомогою кількох факторів: підвищення калієвих струмів через активовані кальцієм калієві канали високої провідності (ВК), активацію АТФ-чутливих калієвих каналів (K_{АТФ}), інгібування потенціалзалежних кальцієвих каналів та збільшення доступності оксиду азоту [13-15].



Вплив пропофолу (10^{-9} – 3×10^{-4} моль/л) на тонуус сегментів грудної аорти, при їх преко́нстрикції фенілефрином (10^{-6} моль/л) у контрольних щурів (1) та щурів з цукровим діабетом (2). *P < 0,05 щодо значень контрольної групи

Відомо, що діабет як 1-го, так і 2-го типу знижує експресію, активацію, кінетичні характеристики та щільність струму ВК-каналів, посилюючи деградацію структурних елементів каналу. Пропофол, як ліпофільний анестетик, поглинається ліпідами клітинних мембран і безпосередньо змінює властивості ВК-каналів. Препарат підвищує чутливість каналів до кальцію та потенціалу, модулює кінетику каналів та стабілізує їх у відкритому стані [15]. Ці ефекти можуть посилити вазодилаторний ефект активації ВК-каналів за умов, які сприяють переважанню клітин Ca²⁺, що характерно для ЦД.

Зміни міогенного тонуусу судин та артеріального тиску під впливом ЦД також пов'язують з модулюванням функцій потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу. Так, викликану діабетичною гіперглікемією вазоконстрикцію пояснюють збільшенням активності цих каналів [16, 17]. І саме інгібування потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу є основою вазодилаторного впливу пропофолу [14]. Оскільки канали L-типу виявлено в міокарді, а саме в синатріальному вузлі, де вони забезпечують пейсмейкерну активність, доцільно вивчити вплив пропофолу не тільки на артеріальний тиск, але й на ЧСС [18].

Для виявлення впливу пропофолу на САТ щурів були проведені дослідження на цілому організмі, з урахуванням дозування препарату, яке викликає найбільше зниження тонуусу судин *in vitro* як у представленому дослідженні, так і за літературними даними [19]. Оскільки на цьому етапі вивчали дію пропофолу як вазоактивної речовини, слід було оцінити вплив різних доз препарату на параметри гемодинаміки за умов нормальної оксигенації та при ГГ. Тож був використаний підхід, який неодноразово застосовували для пропофолу: операційна підготовка та реєстрація досліджуваних параметрів проходили під наркозом, який застосовують у повсякденній практиці (в цьому дослідженні суміш уретану та хлоралози), а пропофол вводили як звичайну речовину, яку тестують.

Загалом уретан широко використовується як анестетик в експериментах на тваринах. Він забезпечує тривалий стабільний рівень хірургічної анестезії та мінімально впливає на вегетативну нервову та серцево-судинну системи [20]. Вважається, що організми під його дією проявляють фізіологічні та фармакологічні реакції, подібні до тих, що спостерігаються у тварин без анестезії. Протокол, в якому застосовується уретан для наркозу при дослідженнях пропофолу, відпрацьований на багатьох видах тварин [21, 22].

Одноразове внутрішньовенне введення пропофолу щурам контрольної групи в досліджуваних дозах не супроводжувалося вірогідним зниженням САТ та змінами ЧСС (табл. 1; 2). Можна припустити, що цьому перешкоджало введення під час експерименту атропіну для зменшення бронхіальної секреції через блокаду мускаринових рецепторів. Цей препарат застосовують для запобігання депресії серцево-судинної системи при введенні пропофолу. Внутрішньовенна ін'єкція атропіну може запобігти зниженню ЧСС, але не САТ, під час індукції внутрішньовенної анестезії пропофолом і реміфентанілом [23]. Вважається, що зниження ЧСС, викликане анестезією за допомогою цих препаратів, було здебільшого спричинено центральноопосередкованою симпатолітичною та/або ваготонічною дією пропофолу та реміфентанілу, тоді як зменшення САТ було в основному результатом їх прямої вазоди-

лататорної дії. Дані досліджень, викладені в іншій статті, свідчать, що введення атропіну може адекватно запобігти серцево-судинній депресії, пов'язаній з пропофолом при індукції анестезії, якщо його не використовують для її підтримки [24].

Введення пропофолу щурам з ЦД супроводжувалося зниженням САТ при застосуванні максимальної дози та ЧСС, починаючи з дози 18 мг/л ОЦК (див. табл. 1; 2). Слід відмітити, що у цієї групи тварин введення атропіну не запобігало описаним змінам, що цілком відповідає даним літератури, адже у хворих на діабет виявлені випадки інтраопераційної гіпотензії та брадикардії, рефрактерні до адrenomіметиків та атропіну [25].

Відмінності у скоротливості судин, САТ, ЧСС щурів із ЦД під впливом пропофолу можуть пояснюватися змінами у фармакокінетиці препарату, пов'язаними з патологією. У літературі описано зниження зв'язування пропофолу з білками плазми крові у пацієнтів з діабетом 1-го і 2-го типів. Ці відхилення корелювали із залежними від хвороби змінами біохімічних параметрів: концентрацій ліпопротеїнів, тригліцеридів і холестерину у сироватці крові [26]. Щурам зі стрептозотоциновою моделлю ЦД була потрібна значно менша доза пропофолу порівняно з тваринами контрольної групи, щоб досягти того самого фармакологічного ефекту [27]. При цьому вміст пропофолу в крові був на 49% вищим у щурів з ЦД, ніж у контролі,

Таблиця 1. Вплив пропофолу на середній артеріальний тиск (мм рт. ст., n = 7)

Умови досліджу	Контроль		Цукровий діабет	
	нормоксія	гіпоксія	нормоксія	гіпоксія
Вихідний стан	124,1 ± 4,1	118,5 ± 3,8	138,2 ± 5,0***	140,3 ± 4,1***
Гіпоксія		87,7 ± 5,7*		96,7 ± 6,1*
Пропофол, мг/л ОЦК	1,8	123,2 ± 4,8	81,5 ± 5,7***	133,3 ± 6,0
	18	120,5 ± 4,2	82,9 ± 6,9***	120,6 ± 7,1
	54	112,6 ± 4,2	78,0 ± 5,6***	109,3 ± 7,4*

Примітка: тут і в табл. 2–4 ОЦК – об'єм циркулюючої крові. *P < 0,05 щодо вихідного стану; **P < 0,05 щодо нормоксії; ***P < 0,05 щодо контролю.

Таблиця 2. Вплив пропофолу на частоту скорочень серця щурів (хв⁻¹; n = 8)

Умови досліджу	Контроль		Цукровий діабет	
	нормоксія	гіпоксія	нормоксія	гіпоксія
Вихідний стан	372,1 ± 7,3	372,3 ± 11,7	389,4 ± 12,8	368,2 ± 10,9
Гіпоксія		384,3 ± 13,0		385,6 ± 17,7
Пропофол, мг/л ОЦК	1,8	369,7 ± 6,9	369,7 ± 13,2	331,6 ± 14,0
	18	368,9 ± 6,7	351,5 ± 10,2	323,3 ± 18,3*
	54	369,1 ± 7,0	334,1 ± 10,8* **	313,0 ± 16,7* ***

що, можливо, пов'язано з меншим вмістом альбуміну на цій моделі ЦД. Такими самими змінами в фармакокінетиці можна пояснити зменшення дози, що викликає зниження САТ у тварин з ЦД у нашому дослідженні.

Переведення щурів обох груп на штучну вентиляцію легень гіпоксичною газовою сумішшю призводило до зниження тиску у великому колі кровообігу, тобто нормальної реакції організму щура на ГГ (див. табл. 1). Введення пропофолу щурам контрольної групи під час ГГ не супроводжувалося вірогідним зниженням САТ порівняно з його величиною на момент введення препарату, хоча було нижчим за початкове значення та САТ за умов нормоксії. При цьому зниження ЧСС у тварин цієї групи спостерігалось при застосуванні максимальної дози. Оскільки на організм щура діяли 2 чинники, що викликали зниження САТ у великому колі кровообігу, ми можемо припустити, що ці реакції суму-

ються, не потенціюючи одна одну. Введення пропофолу щурам з ЦД під час ГГ викликало зниження САТ при застосуванні максимальної дози. У щурів цієї групи спостерігалось зниження ЧСС при введенні меншої дози, ніж у контролю (див. табл. 2).

ГГ після введення пропофолу викликала більше зниження САТ як у контрольній групі щурів, так і у тварин з ЦД порівняно з реакцією на гіпоксію без препарату (табл. 3). При цьому суттєво зменшилася ЧСС у щурів з ЦД, а у 3 тварин з 8 різко знизився артеріальний тиск (менше ніж 40 мм ст. ст.) та ЧСС (148 ± 9,4 хв⁻¹), які поступово нормалізувалися при переведенні щурів на дихання кімнатним повітрям (табл. 4).

Виявлено, що реакції серцево-судинної системи щурів з моделлю ЦД 1-го типу на поєднання пропофолу та ГГ суттєво вираженіші, ніж у контролі. Причини розвитку такого зниження САТ та брадикардій потре-

Таблиця 3. Вплив пропофолу (54 мг/л ОЦК) на середній артеріальний тиск у сонній артерії щурів під час гіпоксії (мм рт. ст., n = 7)

Умови досліджу	Контроль		Цукровий діабет	
	без препарату	на тлі дії пропофолу	без препарату	на тлі дії пропофолу
Вихідний стан	123,6 ± 5,2	122,9 ± 3,4	143,1 ± 4,9 ***	139,0 ± 3,9 ***
Пропофол		110,7 ± 3,9*		119,8 ± 4,0*
Гіпоксія	5 хв	88,7 ± 3,5*	78,1 ± 7,0*	112,1 ± 4,6*
	10 хв	85,2 ± 4,7*	68,1 ± 3,2* **	113,2 ± 5,1*
	15 хв	84,3 ± 5,1*	69,9 ± 4,4* **	113,9 ± 4,5*
	20 хв	84,2 ± 4,6*	66,1 ± 3,2* **	106,4 ± 6,1*

Примітка: тут і в табл. 4. *P < 0,05 щодо вихідного стану; **P < 0,05 щодо значень групи без пропофолу; ***P < 0,05 щодо значень контролю.

Таблиця 4. Вплив пропофолу (54 мг/л ОЦК) на частоту скорочень серця щурів під час гіпоксії (хв⁻¹; n = 8)

Умови досліджу	Контроль		Цукровий діабет	
	без препарату	на тлі дії пропофолу	без препарату	на тлі дії пропофолу
Вихідний стан	368,2 ± 9,2	369,1 ± 10,8	374,2 ± 6,8	368,4 ± 12,4
Пропофол		357,5 ± 9,1		321,7 ± 13,3*
Гіпоксія	5 хв	382,2 ± 12,5	370,4 ± 9,9	337,3 ± 11,5***
	10 хв	391,1 ± 14,7	362,1 ± 12,1	330,5 ± 10,8***
	15 хв	381,5 ± 15,1	367,3 ± 13,0	315,1 ± 16,3***
	20 хв	392,2 ± 13,5	361,8 ± 14,1	261,5 ± 19,8***

бують подальшого дослідження, адже такий стан тварин може бути викликаний багатьма факторами. Одним з них, імовірно, є сукупний ефект здатності пропофолу накопичуватись у периферичних тканинах з слабкою циркуляцією крові та подовжувати свій вплив [28] й зниження серцевого викиду і перфузії органів і тканин у хворих на ЦД [29]. Тож пропофол, акумулюючись у периферичних судинах, може викликати вазодилатацію та запускати ангіогенний механізм зниження САТ через збільшення ємності венозного русла та зменшення венозного повернення крові до серця.

Систематичний огляд випадків брадикардій, викликаних впливом пропофолу, показав, що їх частота у клінічній практиці становить 4,8% [30]. Пропофол спричиняє дозозалежну пряму пригнічувальну дію на автоматизм синоатріального вузла, опосередкований зменшенням активності багатьох іонних каналів, що стає причиною таких брадикардій [31, 32]. Крім згаданого впливу на потенціалзалежні кальцієві канали L-типу клітин синатріального вузла, причиною брадикардій називають здатність пропофолу модифікувати активність мускаринових холінергічних рецепторів передсердь людини та викликати блокаду провідності [33]. Посилення здатності пропофолу змінювати ритм серця за умов ЦД та під дією гіпоксії потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

Нами було показано, що пропофол викликає більш виражене дозозалежне розслаблення

сегментів аорти щурів із експериментальним ЦД порівняно зі щурами контрольної групи. Він не призводить до змін показників гемодинаміки здорових щурів при нормоксії, однак за умов як ЦД, так і гіпоксії, знижує ЧСС та САТ. При одночасному впливі ЦД і гіпоксії спостерігається ще більше зниження ЧСС, що може супроводжуватися періодами різкого зменшення артеріального тиску. Все вищесказане свідчить про необхідність розробки рекомендацій щодо застосування пропофолу для анестезії пацієнтів з ЦД.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

N.V. Dobrelia¹, I.V. Ivanova¹, V.G. Sydorenko¹, A.S. Khromov¹, D.O. Dziuba², O.A. Loskutov², A.I. Soloviev¹

DEVELOPMENT OF HYPOTENSION AND BRADYCARDIA UNDER THE EFFECT OF PROPOFOL ON RATS WITH DIABETES MELLITUS

¹SI "Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS of Ukraine";

²Shupik National Healthcare University of Ukraine; e-mail: ndobrelia@gmail.com

Propofol is an anesthetic that is widely used in clinical practice and recommended for patients with diabetes mellitus because it produces less complications compared to other anesthetics. Furthermore, surgical procedures may result in the develop-

ment of hypoxia. The aim of our study was to investigate the effect of propofol on systemic vascular contractility, mean arterial pressure (MAP), and heart rate (HR) under normoxia and hypoxia in rats with streptozotocin-induced type 1 diabetes (DM). The effect of propofol (10^{-9} - 3×10^{-4} mol/l) on the aortic segments of rats with DM caused a significant dose-dependent relaxation compared with control rats. A single intravenous injection of propofol caused no alterations in the hemodynamics of control rats. Still, it induced a dose-dependent reduction in HR and MAP in rats with DM under the maximum dose of the study at normoxia. The administration of propofol under hypoxic hypoxia (HH) caused no decrease in MAP but reduced HR in control rats. In rats with diabetes, propofol treatment under HH induced a gradual decrease in MAP and HR, and the reduction in HR was significantly larger than in control rats. HH, which was exposed to animals after propofol administration, produced a significant decrease in MAP compared to rats without the treatment in both groups of rats. HH caused no changes in HR in control rats regardless of pretreatment with propofol but in rats with DM after propofol administration, hypoxic exposure induced a significant decrease in HR, which was accompanied by a rapid drop in MAP and bradycardia for 37.5% of the animals. Therefore, propofol caused no alterations in hemodynamic parameters in healthy rats under normoxia but reduced HR and MAP in rats with DM. Especially this effect was manifested under hypoxia. The data obtained can help to develop guidelines for propofol use in patients with DM.

Key words: diabetes mellitus; blood pressure; hypotension; heart rate; bradycardia; propofol.

REFERENCES

- Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, Flum DR. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg.* 2015;261(1):97-103.
- Crowley K, Scanail PÓ, Hermanides J, Buggy DJ. Current practice in the perioperative management of patients with diabetes mellitus: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2023;131(2):242-52.
- Dostalek M, Akhlaghi F, Puzanovova M. Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(8):481-99.
- Halushko OA. Diabetes mellitus in the practice of an anesthesiologist: a focus on diabetic neuropathy. *Emerg Med.* 2020;16(3):37-46.
- Xiong X, He Y, Zhou C, Zheng Q, Chen C, Liang P. Impact of total intravenous anesthesia and total inhalation anesthesia as the anesthesia maintenance approaches on blood glucose level and postoperative complications in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2023;23(1):267.
- Sneyd JR, Absalom AR, Barends CRM, Jones JB. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022;128(4):610-22.
- Fabus MS, Sleight JW, Warnaby CE. Effect of propofol on heart rate and its coupling to cortical slow waves in humans. *Anesthesiology.* 2024;140(1):62-72.
- Jia L, Li H, Li T. Efficacy of sevoflurane and propofol anesthesia on perioperative adverse cardiovascular events and hemodynamics in elderly patients with diabetes. *Clin Ther.* 2024;46(3):246-51.
- Ehrenfeld JM, Funk LM, Van Schalkwyk J, Merry AF, Sandberg WS, Gawande A. The incidence of hypoxemia during surgery: evidence from two institutions. *Can J Anaesth.* 2010;57(10):888-97.
- Saraswat V. Effects of anaesthesia techniques and drugs on pulmonary function. *Ind J Anaesth.* 2015;59(9):557-64.
- Gurney AM, Howarth FC. Effects of streptozotocin-induced diabetes on the pharmacology of rat conduit and resistance intrapulmonary arteries. *Cardiovascul Diabet.* 2009;8(4):1-10.
- Soloviev A, Ivanova I, Melnyk M, Dobrelija N, Khromov A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is lacking in rats with type 1 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(11):1022-29.
- Wang L, Jiang W. Propofol induces endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and activation in human umbilical vein endothelial cells by inhibiting protein kinase C delta expression. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Mar;27(3):258-64.
- Fassl J, High KM, Stephenson ER, Yarotsky V, Elmslie KS. The intravenous anesthetic propofol inhibits human L-type calcium channels by enhancing voltage-dependent inactivation. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(5):719-30.
- Liu XR, Tan XQ, Yang Y, Zeng XR, Tang XL. Propofol increases the Ca^{2+} sensitivity of BKCa in the cerebral arterial smooth muscle cells of mice. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(1):19-26.
- Nystoriak MA, Nieves-Cintrón M, Patriarchi T, Buonarati OR, Prada MP, Morotti S, Grandi E, Fernandes JD, Forbush K, Hofmann F, Sasse KC, Scott JD, Ward SM, Hell JW, Navedo MF. Ser1928 phosphorylation by PKA stimulates the L-type Ca^{2+} channel $CaV1.2$ and vasoconstriction during acute hyperglycemia and diabetes. *Sci Sign.* 2017;10(463):eaaf9647.
- Hou W, Yin S, Li P, Zhang L, Chen T, Qin D, Mustafa AU, Liu C, Song M, Qiu C, Xiong X, Wang J. Aberrant splicing of $CaV1.2$ calcium channel induced by decreased *Rbfox1* enhances arterial constriction during diabetic hyperglycemia. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81(1):164.
- Igorova O, Maximyuk O, Fisyunov A, Krishtal O. Voltage-gated calcium channels: classification and pharmacological properties (Part I). *Fiziol Zh (1994).* 2016;62(4):84-94. [Ukrainian].
- Zhang G, Cui J, Chen Y, Ma J. The relaxant effect of propofol on isolated rat intrapulmonary arteries. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18(5):377-81.
- Hara K, Harris RA. The anesthetic mechanism of urethane: the effects on neurotransmitter-gated ion channels. *Anesth*

- Analg. 2002;94(2):313-8.
21. Yang CY, Wu WC, Chai CY, Hsu JC, See LC, Lui PW, Tan PP. Propofol inhibits neuronal firing activities in the caudal ventrolateral medulla. *Chang Gung Med J.* 2003;26(8):570-7.
 22. Wu WC, Yang CY, Chai CY. Modulation of propofol on the effects of blood pressure and firing activity of related neurons in the medulla. *Chin J Physiol.* 2009;52(5):358-64.
 23. Maruyama K, Nishikawa Y, Nakagawa H, Ariyama J, Kitamura A, Hayashida M. Can intravenous atropine prevent bradycardia and hypotension during induction of total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl? *J Anesth.* 2010;24(2):293-6.
 24. Kitagawa N, Katoku M, Kasahara T, Tsuruta T, Oda M, Totoki T. Does atropine reduce the risk of propofol-induced cardiovascular depression? *Anesth Analg.* 2006;103(6):1606-8.
 25. Hornig HC, Chen FC, Ho CC, Kuo CP, Wu CT, Wong CS. Bradycardia and hypotension refractory to ephedrine and atropine treatment: severe autonomic dysfunction with abnormal heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2006;44(2):109-12.
 26. de la Fuente L, Lukas JC, Jauregizar N, Vázquez JA, Calvo R, Suárez E. Prediction of unbound propofol concentrations in a diabetic population. *Ther Drug Monit.* 2002;24(6):689-95.
 27. Leal N, Calvo R, Agrad FZ, Lukas JC, de la Fuente L, Suarez E. Altered dose-to-effect of propofol due to pharmacokinetics in rats with experimental diabetes mellitus. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57(3):317-25.
 28. Folino TB, Muco E, Safadi AO, Safadi AO, Parks LJ. Propofol. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430884/>
 29. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaut E, Safar ME, Struijker-Boudier HA. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation.* 2008;118(9):968-76.
 30. Hug CC, Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, Walawander CA, White PF, Apfelbaum JL, Grasela TH. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg.* 1993;77(4):S21-9.
 31. Kojima A, Ito Y, Kitagawa H, Matsuura H. Inhibition of sinoatrial node activity by propofol. *Br J Pharmacol.* 2015;172:799-814.
 32. Cheng W, Sun X, Liu Y, Han S, Ren W. the chronotropic function of propofol and the underlying mechanism in rabbits. *J Health Eng.* 2021;2021:5222745.
 33. Aguero Peña RE, Pascuzzo-Lima C, Granado Duque AE, Bonfante-Cabarcas RA. Propofol-induced myocardial depression: possible role of atrial muscarinic cholinergic receptors. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2008;55(2):81-5. [Spanish].

*Матеріал надійшов
до редакції 01.08.2024*