

© В.В. Абрамченко,
Б.А. Убайдатова, В.В. Корхов,
М.А. Петросян

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ (ГРАНДАКСИН, ФЕНАЗЕПАМ, РЕЛАНИУМ) НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ БЕРЕМЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

■ В эксперименте на животных в условиях *in vivo* показано, что изучаемые препараты транквилизирующего действия (реланиум, феназепам, грандаксин), введенные на фоне утеротонической активности окситоцина, проявляют токолитический эффект, снижая как амплитуду, так и частоту сокращений миометрия беременных крыс. Окситоцин, введенный в условиях токолитического действия указанных транквилизаторов, способен усиливать сократительную деятельность матки, тем самым проявляя утеротонический эффект.

■ **Ключевые слова:** транквилизаторы; сократительная деятельность матки; реланиум; феназепам; грандаксин; эксперимент; крысы

Введение

Известно, что транквилизаторы взаимодействуют со специфическими рецепторами головного мозга. Это взаимодействие модулирует эффекты различных нейромедиаторов и гормонов.

При изучении влияния транквилизаторов, в частности бензодиазепинов, на сердечно-сосудистую систему показано, что даже в индукционных дозах бензодиазепины практически не влияют на кровообращение. Незначительно снижается артериальное давление, сердечный выброс и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), в то время как частота сердечных сокращений (ЧСС) иногда возрастает. При изучении системы дыхания показано, что бензодиазепины угнетают реакцию вентиляции на гиперкапнию. Если бензодиазепины применять внутрь или внутримышечно, а также не сочетать их с другими депрессантами, то значительного угнетения дыхания не возникает. Тем не менее, диазепам, введенный внутривенно в небольших дозах, может вызвать остановку дыхания. При внутривенном введении бензодиазепинов следует проводить мониторинг вентиляции, необходимо также иметь наготове реанимационное оборудование.

Влияние бензодиазепинов на центральную нервную систему проявляется в снижении потребления кислорода головным мозгом, а также в снижении мозгового кровотока и внутричерепного давления, но в меньшей степени, чем при введении барбитуратов

Бензодиазепины очень эффективны в профилактике и лечении больших судорожных припадков, что имеет значение для акушерской практики. Седативные дозы препаратов при приеме внутрь часто вызывают антероградную амнезию – полезное свойство для премедикации. Бензодиазепины вызывают умеренную миорелаксацию, действуя на уровне спинного мозга (а не на уровне нервно-мышечного соединения). Транквилизаторы применяются в родах для снятия возбуждения и уменьшения тошноты и рвоты.

Вместе с тем нет полной ясности по вопросам системы трансдукции сигнала, механизма миорелаксирующего действия указанных препаратов, состояния холинергических, α - и β -адренергических систем как в центральном звене сигнала, так и на периферии (в матке).

Таким образом, представляется интересным изучение особенностей миорелаксирующего действия реланиума, феназепама и грандаксина в условиях экспериментальной дискоординации родовой деятельности у животных.

Целью данного исследования явилось изучение влияния транквилизаторов (грандаксина, феназепама, реланиума) на сократительную деятельность матки беременных крыс в условиях экспериментальной дискоординации сократительной активности миометрия, вызванной введением окситоцина.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены в условиях *in vivo* на 40 рандомизированных беременных крысах линии Вистар массой 250–280 г.

Помимо контрольной группы животных, которые получали физиологический раствор, были сформированы 3 группы подопытных животных. Как контрольная, так и все подопытные группы состояли из 10 крыс самок, находящихся на 20–21-м дне беременности. Экспериментальную дискоординацию сократительной активности матки достигали внутрибрюшинным введением утеротонического препарата окситоцина в дозе 0,5 МЕ в 0,1 мл на животное. Дозы испытуемых препаратов (реланиума, феназепама, грандаксина) рассчитывали так, чтобы они были адекватны терапевтическим (в пересчете на 1 кг массы тела беременной женщины). Препараты вводили внутрибрюшинно.

Сократительную активность матки оценивали на основании регистрации биопотенциалов миометрия (амплитуды и частоты сокращений). Регистрацию биопотенциалов матки осуществляли с помощью восьмиканального электроэнцефалографа «Galileo» в острых условиях эксперимента *in vivo* по методике, разработанной В.В. Корховым и соавт. [3].

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи стандартного программного продукта Microsoft Excel. Результаты обработаны методом вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенного исследования было выяснено, что изучаемые препараты – реланиум,

феназепам и грандаксин — вызывают снижение сократительной активности миометрия беременных крыс на фоне действия окситоцина (перед родами).

- Согласно полученным данным (табл.), введение окситоцина (0,5 МЕ) уже через 10 мин приводило к достоверному увеличению амплитуды и частоты биопотенциалов, а через 20 мин утеротонический эффект возрастал в отношении как амплитуды (на 91 %), так и частоты биопотенциалов (на 30 %). На 20-й минуте от начала опыта животным с дискоординацией сократительной активности матки вводили реланиум (0,5 мг на крысу). Через 20 мин после введения (40-я минута опытов) реланиум вызывал значительное снижение амплитуды (на 40 %) сокращений миометрия. Через 40 мин после введения реланиума (60-я минута опыта) величины биопотенциалов продолжали снижаться.

- Следующей задачей эксперимента было определение возможности утеротропного эффекта окситоцина на фоне применения реланиума. Как показали результаты опытов, через 10 мин после введения окситоцина (0,5 МЕ) (70-я минута опыта) отмечалось усиление маточной активности, которое сохранялось в течение последующих 20 мин (90-я минута опыта).

- В следующей серии опытов изучали действие феназепама в тех же условиях дискоординации сократительной деятельности миометрия, вызванной окситоцином. Как и в первой серии

Влияние препаратов на сократительную активность миометрия беременных крыс

Группы животных/ препараты, дозы	Биопотенциалы матки	Исходный уровень, %	Время регистрации биопотенциалов миометрия от момента введения препарата					
			10 мин	20 мин	40 мин	60 мин	70 мин	90 мин
Контроль физ. раствор 0,1 мл.	I	100 %	102,6 ± 2,4	97,6 ± 4,7	99,7 ± 4,5	100,1 ± 3,4	100,2 ± 3,5	99,1 ± 4,4
	II	100 %	99,1 ± 5,2	100,1 ± 3,2	101,2 ± 2,1	101,0 ± 4,2	100,9 ± 3,6	101,2 ± 3,6
Окситоцин 0,5 МЕ/ (через 20 мин реланиум 0,5 мг на крысу)	I	100 %	118,2 ± 4,7 $p_1 < 0,05$	191,2 ± 11,4 $p_1 < 0,001$	152,6 ± 4,1 $p_2 < 0,01$	144,5 ± 3,9 $p_2 < 0,01$	166,2 ± 8,1 $p_3 < 0,05$	170,6 ± 8,5 $p_3 < 0,05$
	II	100 %	124,3 ± 8,1 $p_1 < 0,05$	130,6 ± 8,2 $p_1 < 0,01$ ►	121,6 ± 7,9	111,1 ± 2,7 $p_2 < 0,05$ ↓	124,1 ± 4,2 $p_3 < 0,05$	128,5 ± 4,7 $p_3 < 0,05$
Окситоцин 0,5 МЕ/ (через 20 мин феназепам 0,01 мг на крысу)	I	100 %	122,4 ± 6,1 $p_1 < 0,05$	190,6 ± 10,7 $p_1 < 0,001$	160,5 ± 7,2 $p_2 < 0,05$	157,1 ± 6,8 $p_2 < 0,05$	178,2 ± 6,4 $p_3 < 0,05$	169,7 ± 5,6
	II	100 %	121,5 ± 7,6 $p_1 < 0,05$	142,4 ± 7,2 $p_1 < 0,001$ ►	128,2 ± 6,4	120,2 ± 5,7 $p_2 < 0,05$ ↓	136,7 ± 4,1 $p_3 < 0,05$	137,2 ± 8,3
Окситоцин 0,5 МЕ/ (через 20 мин грандаксин 0,25 мг на крысу)	I	100 %	119,5 ± 5,6 $p_1 < 0,05$	187,1 ± 8,4 $p_1 < 0,001$	140,5 ± 6,1 $p_2 < 0,01$	133,2 ± 7,1 $p_2 < 0,001$	170,1 ± 5,6 $p_3 < 0,01$	161,2 ± 8,8 $p_3 < 0,05$
	II	100 %	120,2 ± 3,1 $p_1 < 0,05$	140,6 ± 7,1 $p_1 < 0,001$ ►	130,2 ± 5,8	124,2 ± 6,4 ↓	145,2 ± 5,1 $p_3 < 0,05$	139,2 ± 7,6

Примечание: I – амплитуда (%), II – частота (%) биопотенциалов миометрия; ► – введение препаратов; ↓ – повторное введение окситоцина. Различия статистически значимы при сравнении в соответствующий интервал времени: p_1 – с контролем, p_2 – с действием окситоцина на 20-й мин опыта, p_3 – с действием препаратов на 60-й мин опыта.

опытов, введение окситоцина приводило к возрастанию амплитуды и частоты биопотенциалов миометрия беременных крыс на 10–20-й минуте от начала эксперимента. Последующее введение феназепама (на 20 мин) в дозе 0,01 мг на животное приводило к снижению биопотенциалов матки, однако в меньшей степени, чем реланиума. Повторное введение окситоцина (0,5 МЕ) на фоне феназепама вызывало некоторое увеличение амплитуды и частоты сокращений миометрия (через 10 мин). Следовательно, феназепам не препятствует утеротоническому эффекту окситоцина.

• В дальнейших исследованиях, в тех же условиях эксперимента, изучали действие грандаксина. Как было установлено, введение грандаксина на фоне стимулирующего эффекта окситоцина уже через 20 мин приводило к снижению активности миометрия, которое проявлялось особенно в отношении амплитуды биопотенциалов (на 47 %). Уменьшение частоты сокращений было не столь выражено (на 10 %) и соответствовало результатам, полученным при изучении действия реланиума и феназепама. Вместе с тем повторное введение окситоцина на фоне применения грандаксина, также как в случаях с реланиумом и феназепамом, не препятствовало развитию утеротонического действия препарата.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что испытываемые препараты транквилизирующего действия (реланиум, феназепам, грандаксин), введенные на фоне утеротонической активности окситоцина, оказывают некоторое токолитическое воздействие, снижая как амплитуду, так и частоту сокращений миометрия.

При оценке возможности проявления эффекта окситоцина на фоне применения указанных препаратов, было показано, что окситоцин способен проявлять утеротоническое действие в условиях токолитического фона, создаваемого транквилизаторами.

Данные, полученные при экспериментальных исследованиях на животных, согласуются с результатами клинических наблюдений. Так, установлено, что наиболее выраженным психо-вегетативным эффектом в клинических условиях обладают грандаксин и реланиум (диазепам), которые уменьшают базальный (основной) тонус матки.

По данным клиники и кардиотокографии продемонстрировано, что применение указанных транквилизаторов при ППП приводит к снижению возбудимости, нормализации тонуса и сократительной активности матки у 91,3% беременных, созданию оптимальной биологической готовности к родам у 78% первородящих и 84% повторнородящих, спонтанному развитию родовой деятельности у 92%, а также улучшению пси-

хоэмоционального состояния и восстановлению нарушенного ритма сна и бодрствования у подавляющего большинства женщин.

Анализ клинических наблюдений показывает, что терапия транквилизаторами приводит к статистически значимому уменьшению частоты аномалий родовой деятельности, в частности, первичной и вторичной слабости родовой деятельности с 27 % до 6,7 % и дискоординации родовой деятельности с 17 % до 6 %, а также сокращает общую продолжительность родов у первородящих на 3 час 33 мин, а у повторнородящих — на 2 час 46 мин. Более того, терапия транквилизаторами за счет миорелаксирующего эффекта приводит к уменьшению на 1/3 частоты перинеотомии и травматизма мягких родовых путей, особенно разрывов шейки матки II степени (в 2 раза). Достоверных различий в частоте родоразрешающих операций (акушерские щипцы) не выявлено. Кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах уменьшилась как у первородящих, так и у повторнородящих в 1,2 и 1,3 раза соответственно (различия статистически достоверны).

Наиболее выраженным влиянием на дискоординированные маточные сокращения обладает грандаксин в дозе 100–150 мг внутрь. Отмечено значительное снижение частоты асфиксии новорожденных и частоты нарушения мозгового кровообращения I и II степени у новорожденных в 2,3 раза и 4,6 раза соответственно.

Можно заключить, что применение с профилактической и лечебной целью транквилизаторов у беременных и рожениц высокого риска развития аномалий родовой деятельности приводит к существенному уменьшению частоты медикаментозного родовозбуждения и последующего назначения родостимулирующих средств, а также является профилактикой асфиксии и нарушения мозгового кровообращения у новорожденных, что, по нашему мнению, является следствием благоприятного влияния бензодиазепинов за счет их нормализующего влияния на маточную активность. Это проявляется одновременно с улучшением гемодинамики в системе «мать–плацента–плод».

Литература

1. *Аббод Т.К.* Лекарственные препараты в обезболивании родов: Руководство по акушерской анальгезии и анестезии / Под ред. Г.Х. МакМорланда, Г.Ф. Маркса. — М: Медицина, 1998. — С. 49–53.
2. *Абрамченко В.В.* Обезболивание родов. — Н. Новгород: НГМА, 1999. — 171 с.
3. *Корхов В.В., Мац М.Н., Хамидов М.К.* Растительные препараты в акушерстве и гинекологии. / Ташкент: Медицина, 1987. — 128 с.
4. Современная терапия в неонатологии: Справочник / Под ред. Н.П. Шабалова. — М.: МЕДпресс, 2000. — 262 с.

5. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Дж. и др.; Пер. с англ. А.В. Михайлова. — СПб.: Петрополис, 2003. — 480 с.

THE EFFECT OF GRANDAXIN, PHENAZEPAM, RELANIUM ON THE UTERINE ACTIVITY OF PREGNANT RATS

Abramchenko V.V., Ubajdatova B.A., Korkhov V.V., Petrosyan M.A.

■ **Summary:** The influence of grandaxin, phenazepam, relanium on the uterine contractile activity of pregnant rats was studied. It has shown that these preparations induced suppression of contractive activity of myometrium after injection of oxytocine. Injection of oxytocine after administration of tranquilizers induced contractive activity of the myometrium.

■ **Key words:** tranquilizers; grandaxin; phenazepam; relanium; contractive activity; myometrium; rats