

УДК 618.5-08.12:615.22(001.6)

А.Ю. Лиманська

Вплив використання деяких антиаритмічних препаратів на тонус і скоротливу діяльність матки (експериментальні дослідження)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):53-57; doi 10.15574/PP.2017.70.53

Мета — в експерименті дослідити вплив препаратів бісопролол, АТФ-ЛОНГ, верапаміл та аміодарон на тонус і скоротливу активність міометрію вагітних щурів із метою запобігання виникненню передчасних пологів і загрози переривання вагітності при використанні антиаритмічних препаратів, навіть короткими курсами.

Пацієнти та методи. В експериментальних дослідах використано міометрії 12 вагітних (18–19-й день) самок білих щурів лінії Вістар вагою 220–240 г. Термін настання вагітності визначено за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках, які попередньо були пофарбовані метиленовим синім. Для оцінки ефектів дії досліджуваних препаратів застосовано загальноприйняті параметри аналізу ізометричних скорочень — зміни базального тону, частоти, амплітуди окремих скорочень та інтеграл скорочення, який характеризує силу окремих м'язових скорочень.

Результати та висновки. Виявлені відмінності в характері впливу досліджуваних препаратів на скоротливу діяльність матки можна пояснити особливостями механізмів дії вивчених сполук. Наші експериментальні дослідження свідчать, що кардіоселективні засоби, такі як бісопролол, меншою мірою зв'язуються з β_2 -рецепторами і тим самим не викликають підвищення тону вагітної матки. Так, відомо, що в основі дії верапамілу лежить блокада потенціалзалежних кальцієвих каналів із наступним зменшенням надходження кальцію в клітину. Отже, в середньотерапевтичних дозах препарат не викликає порушень скоротливої здатності матки. Водночас іони кальцію забезпечують реалізацію скорочень гладком'язових структур, зокрема міометрію. Аміодарон блокує переважно калієві іонні канали, які відіграють значно меншу роль у реалізації констрикції гладком'язових органів. Використання аміодарону для відновлення синусового ритму, що супроводжується симптомами порушень гемодинаміки, можливе за життєвими показниками і не призведе до скорочень матки. Отримані дані можуть бути використані при вирішенні питання доцільності застосування досліджуваних препаратів в якості гіпотензивного чи протиаритмічного засобу у вагітних із порушеннями скоротливої активності матки.

Ключові слова: тонус і скоротлива діяльність матки, антиаритмічні препарати.

Influence of Some Antiarrhythmic Drugs on Uterine Tonus and Contraction (An Experimental Research)

A. Yu. Limanskaya

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Aim — to investigate in experiment the effect of bisoprolol, ATP-LONG, verapamil and amiodarone on the tonus and contraction of myometrium in pregnant rats in order to prevent preterm labor and threatened miscarriage while using antiarrhythmic drugs, even in case of a short treatment regimen.

Materials and methods. In experimental study, myometrium of 12 pregnant (18-19th day) female Vistar white rats weighing 220 - 240 g was used. The term of pregnancy was determined by the presence of sperm in painted with methylene blue vaginal smears. For appraisal the effects of the investigational agents, the standard analysis parameters of isometric contractions - changes in basal tone, frequency, amplitude of separate contractions and the integral of contraction, which characterizes the strength of separate muscle contractions, were used.

Results and conclusions. The revealed differences of the investigational drugs effects on the uterine contraction can be explained by the peculiarities of the studied agents' mode of action. Our experimental studies suggested that cardioselective agents, such as bisoprolol, were less associated with β_2 -receptors and thus, did not increase the tone of pregnant uterus. Thus, it has been established that in the verapamil mode of action underlies the blockade of voltage-dependent calcium channels, followed by the decrease of calcium flow into cells. Consequently, taking in median curative dose, this agent does not cause the violation of the uterine contraction. At the same time, calcium ions allow contractions of the smooth muscles, in particular myometrium. Amiodarone blocks mainly potassium ion channels, which play much less role in the constriction of the smooth muscle organs. The use of amiodarone to sinus rhythm restoration, accompanied by symptoms of hemodynamic disorders, is possible for the treatment of life-threatening conditions and does not lead to uterine contractions. The obtained data could be used in reaching the decision of the applicability of investigational agents as a hypotensive or antiarrhythmic agents in pregnant with violations of uterine contraction.

Key words: uterine tonus and contraction, antiarrhythmic drugs.

Влияние применения некоторых антиаритмических препаратов на тонус и сократительную деятельность матки (экспериментальные исследования)

А.Ю. Лиманская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель — в эксперименте исследовать влияние препаратов бисопролол, АТФ-ЛОНГ, верапамил и аміодарон на тонус и сократительную активность миометрия беременных крыс с целью предотвращения возникновения преждевременных родов и угрозы прерывания беременности при использовании антиаритмических препаратов, даже короткими курсами.

Пациенты и методы. В экспериментальных исследованиях использован миометрий 12 беременных (18–19-й день) самок белых крыс линии Вистар весом 220–240 г. Срок наступления беременности определен по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках, предварительно окрашенных метиленовым синим. Для оценки эффектов действия исследуемых препаратов применены общепринятые параметры анализа изометрических сокращений — изменения базального тону, частоты, амплитуды отдельных сокращений и интеграл сокращения, характеризующий силу отдельных мышечных сокращений.

Результаты и выводы. Выявленные отличия в характере влияния исследуемых препаратов на сократительную деятельность матки можно объяснить особенностями механизмов действия изученных соединений. Наши экспериментальные исследования свидетельствуют, что кардиоселективные препараты, такие как бисопролол, в меньшей мере связываются с β_2 -рецепторами и тем самым не вызывают повышения тонуса беременной матки. Так, известно, что в основе действия верапамила лежит блокада потенциалзависимых кальциевых каналов с последующим уменьшением поступления кальция в клетки. Следовательно, в среднетерапевтических дозах препарат не вызывает нарушений сократительной способности матки. В то же время ионы кальция обеспечивают реализацию сокращений гладкомышечных структур, в частности миометрия. Амiodарон блокирует преимущественно калиевые ионные каналы, которые играют значительно меньшую роль в реализации констрикции гладкомышечных органов. Применение амiodарона для возобновления синусового ритма, сопровождающего симптомами нарушений гемодинамики, возможно по жизненным показателям и не приведет к сокращениям матки. Полученные данные могут быть использованы в решении вопроса целесообразности применения исследуемых препаратов в качестве гипотензивного или противоаритмического средства у беременных с нарушениями сократительной активности матки.

Ключевые слова: тонус и сократительная деятельность матки, антиаритмические препараты.

Вступ

У сучасній антиаритмічній терапії вагітних частіше за все використовуються бета-блокатори, антагоністи кальцію, метаболічні препарати. Також у випадках, коли порушення ритму резистентне до антиаритмічних препаратів, дозволених для використання під час вагітності, виникає необхідність призначення високоефективного препарату амiodарон коротким курсом для відновлення синусового ритму вагітної та прийняття рішення щодо подальшого ведення даної вагітності [2, 3, 5].

У літературі до теперішнього часу існують суперечливі дані щодо впливу антиаритмічних препаратів на тонус і скоротливу активність матки, що суттєво обмежує можливість їх застосування під час вагітності, особливо при поєднанні серцевих аритмій з порушеннями скоротливої діяльності матки (загроза переривання вагітності, загроза передчасних пологів та ін.) [1, 4].

Так, бета-блокатори за класифікацією FDA належать до категорії C та їх рекомендують застосовувати з другого триметру вагітності. Механізм дії препаратів цієї групи обумовлений тим, що вони конкурентно й вибірково інгібують зв'язування катехоламінів із бета-адренорецепторами. Препарати цієї групи підрозділяють на кардіоселективні, що переважно блокують β_1 -адренорецептори, і неселективні, що блокують β_1 - і β_2 -адренорецептори. Принциповий механізм їх інгібуючого впливу на адренореактивні структури полягає в ослабленні або усуненні ефектів, пов'язаних зі збудженням катехоламінами β_1 -адренорецепторів.

Незважаючи на те, що в сучасній медицині при вагітності використовують лише кардіоселективні бета-блокатори, дотепер залишаються дискусійними питання впливу останніх на тонус матки та індукцію передчасної пологової діяльності [4].

У разі виникнення надшлуночкової тахікардії та з метою запобігання появі синусової тахікардії при використанні селективних бета-симпатоміметиків у вагітних використовується препарат, антагоніст кальцію, — верапаміл.

Широко застосовується у вагітних препарат АТФ-ЛОНГ — поєднання макроергічних фосфатів, амінокислоти гістидину, солей магнію та калію. Препарат сприяє відновленню синусового ритму у вагітних із пароксизмальною надшлуночковою та суправентрикулярною тахікардією, зменшує активність ектопічних вогнищ.

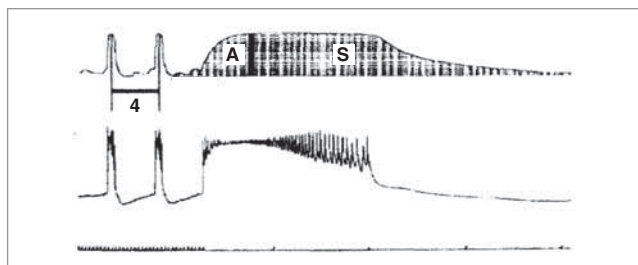
Використання амiodарону у вагітних заборонене у зв'язку з фітотоксичною дією останнього, але в разі неможливості відновлення синусового ритму, який супроводжується порушенням гемодинаміки, особливо у випадках появи шлуночкової тахікардії, фібриляції та тріпотіння пересердь, тяжких порушень ритму, пов'язаних із синдромом Вольф—Паркінсона—Уайта, виникає необхідність призначення амiodарону за життєвими показниками з боку матері.

Мета роботи — в експерименті дослідити вплив препаратів бисопролол, АТФ-ЛОНГ, верапаміл та амiodарон на тонус і скоротливу активність міометрію вагітних щурів із метою запобігання виникнення передчасних пологів та загрози переривання вагітності при використанні антиаритмічних препаратів, навіть короткими курсами.

Матеріали та методи дослідження

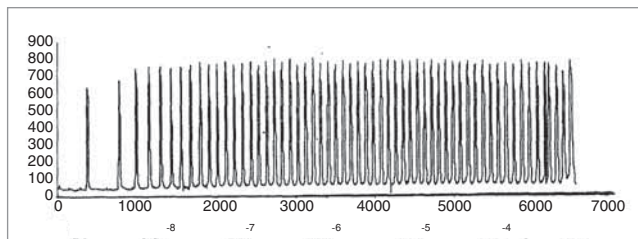
В експериментальних дослідах використано міометрій 12 вагітних (18–19-й день) самок білих щурів лінії Вістар вагою 220–240 г. Термін настання вагітності визначено за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках, попередньо пофарбованих метиленовим синім.

Для оцінки ефектів дії досліджуваних препаратів застосовано загальноприйняті параметри аналізу ізометричних скорочень — зміни базаль-



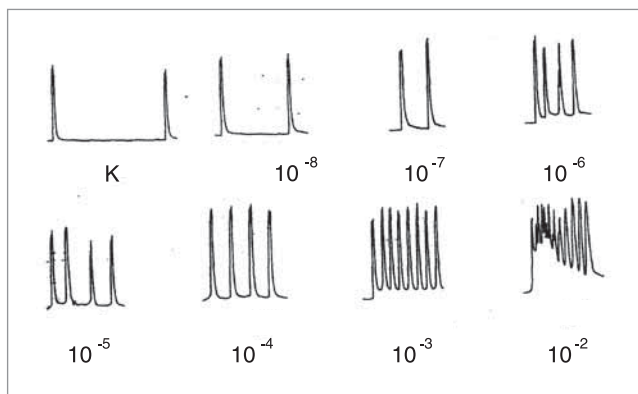
A – амплітуда скорочень; *Ч* – частота скорочень; *S* – інтеграл скорочень

Рис. 1. Параметри іонометричних скорочень: частота, амплітуда, інтеграл скорочень



K – нормальні скорочення матки в умовах відсутності дії окситоцину; 10^{-3} - 10^{-8} – показник концентрації окситоцину

Рис. 2. Скоротлива активність смужки матки вагітної самки щура в умовах дії окситоцину в різних концентраціях



K – нормальні скорочення матки в умовах відсутності дії окситоцину; 10^{-3} - 10^{-8} – показник концентрації окситоцину

Рис. 3. Скоротлива активність смужки матки вагітної самки щура в умовах дії різних концентрацій окситоцину

ного тону, частоти, амплітуди окремих скорочень та інтеграл скорочення, який характеризує силу окремих м'язових скорочень (рис. 1).

Враховуючи, що утерорелаксуюча дія препаратів ряду фармакологічних груп може бути виявлена лише на міометрію, попередньо тонізованому окситоцином або простагландінами, в окремій серії нами досліджено дію препаратів на біометрії після попередньої дії на нього окситоцину.

Розрахунок досліджуваних показників здійснено автоматично за допомогою спеціально створеної програми для комп'ютерів класу PC-386. Усі показники статистично оброблено за допомогою програми «STATISTICA. 5.0. for Windows» із використанням методу Стюдента-

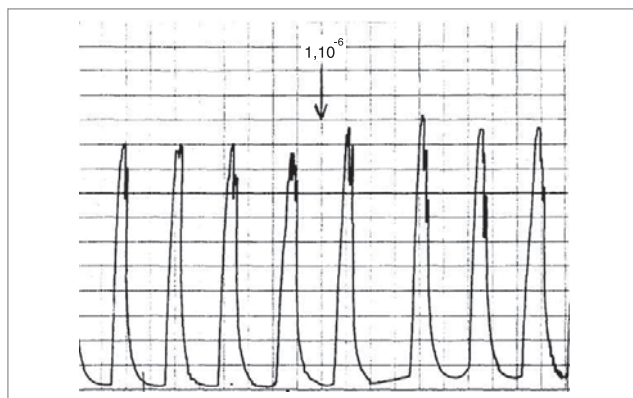


Рис. 4. Вплив препарату бісопрололу у концентрації 1×10^{-6} моль/л на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів

та. Критерієм вірогідності було $p < 0,05$. Робота метрологічно забезпечена.

Результати дослідження та їх обговорення

Окситоцин проявляв свою класичну дію на шматочки міометрію. Показники амплітуди, частоти, інтегралу скорочень зі збільшенням концентрації окситоцину впевнено зростали до певної межі. При концентрації окситоцину приблизно до 10^{-5} ОД/л відбувалася зміна характеру цього росту. Частота скорочень починала зменшуватись при незначній зміні їх амплітуди (рис. 2).

Але показник інтегралу скорочень продовжував зростати, що свідчило про збільшення тривалості скорочень. Зростало також і тонічне напруження гладком'язових препаратів біометрії (рис. 3).

При аналізі впливу препарату бісопрололу на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів встановлено, що в концентраціях 1×10^{-6} – 1×10^{-8} моль/л препарат суттєво не впливав на тонус міометрію, частоту окремих скорочень і лише незначно підвищував тонус гладком'язових препаратів. У міру збільшення концентрації бісопрололу незначно збільшувалася амплітуда скорочень (рис. 4).

Дозозалежне збільшення амплітуди скорочень біометрію не супроводжувалось збільшенням частоти скорочень.

Як відомо, бісопрололу належить до групи блокаторів бета-адренорецепторів із переважним впливом на підтип бета-1-адренорецептори, але водночас препарат має деякий значно менший вплив на бета-2-адренорецептори, збудження яких, як відомо, супроводжується підвищенням тону та скоротливої активності матки. Цим і пояснюється виявлена в наших дослідженнях здатність бісопрололу у високих

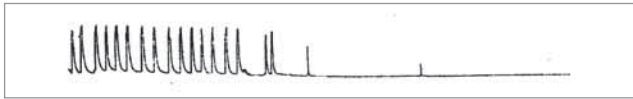


Рис. 5. Вплив верапамілу в концентрації 1×10^{-4} моль/л на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів

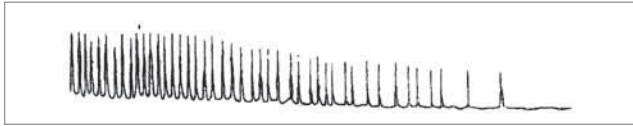


Рис. 6. Вплив верапамілу в концентрації 1×10^{-4} моль/л на індуковану окситоцином скоротливу діяльність матки вагітної самки щура



Рис. 7. Вплив аміодарону в концентрації 1×10^{-4} моль/л на індуковану окситоцином скоротливу діяльність матки вагітної самки щура

концентраціях, які в еквіваленті значно перевищують середні терапевтичні, підвищувати амплітуду скорочень біометрії.

При аналізі впливу верапамілу на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів встановлено, що залежно від концентрації препарату його вплив на тонус і скоротливу активність був неоднаковим.

У концентраціях 1×10^{-6} – 1×10^{-8} моль/л препарат суттєво не впливав на тонус міометрію, частоту окремих скорочень і лише незначно знижував тонус гладком'язових препаратів. У міру збільшення концентрації верапамілу спостерігалось дозозалежне зменшення частоти скорочень та їх амплітуди, аж до повного блокування скоротливої діяльності матки при використанні препарату в концентрації більше ніж 1×10^{-4} моль/л (рис. 5).

У цілому, аналогічна залежність встановлена і при вивченні впливу верапамілу на міометрій вагітних щурів, попередньо стимульовану окситоцином. При співставленні особливо-

стей дії препарату в таких умовах звертав на себе увагу більш повільний розвиток ефекту з одночасним поступовим зменшенням частоти та амплітуди м'язових скорочень і поступовим зниженням базального тону міометрію (рис. 6).

При дослідженні впливу аміодарону встановлено, що по відношенню як до тонізованого, так і до нетонізованого окситоцином міометрію щурів препарат у діапазоні досліджених доз 1×10^{-6} – 1×10^{-4} моль/л суттєво не впливав на амплітуду і частоту скорочень матки, але знижував за обох умов дослідження базальний тонус матки (рис. 7).

Вивчення впливу препарату АТФ-ЛОНГ на тонус і скоротливу активність міометрію щурів показало, що у міру збільшення концентрації цього препарату з 1×10^{-6} моль/л до 1×10^{-4} моль/л дещо знижувалась амплітуда, але підвищувалась частота скорочень матки (рис. 8, 9, 10). Для інтегралу скорочення, який передусім характеризує силу маткових скорочень, встановлено дозозалежне збільшення величини цього показника в інтервалі використаних доз 1×10^{-6} – 1×10^{-5} моль/л із подальшим деяким зниженням при збільшенні дози до 1×10^{-4} моль/л (рис. 11). Враховуючи, що до складу препарату, крім АТФ, входять іони K^+ та Mg^{2+} , можна припустити, що збільшення сили скорочень при низьких концентраціях обумовлене додатковим включенням екзогенної молекули АТФ у процеси енергозабезпечення скорочення гладком'язових волокон матки, а зниження сили скорочень при високих концентраціях АТФ-ЛОНГ є результатом впливу іонів калію та магнію, для яких, як відомо, характерний утерорелаксуючий вплив.

Висновки

У цілому, виявлені відмінності в характері впливу досліджуваних препаратів на скоротливу діяльність матки можна пояснити особливо-

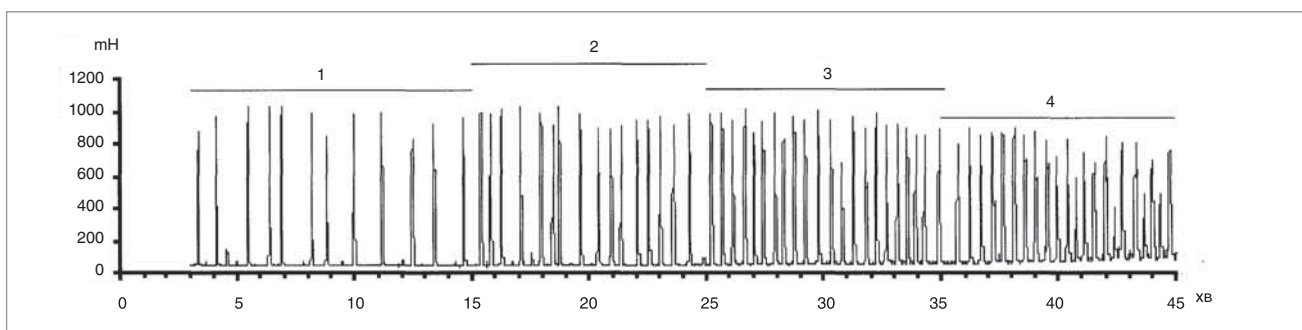
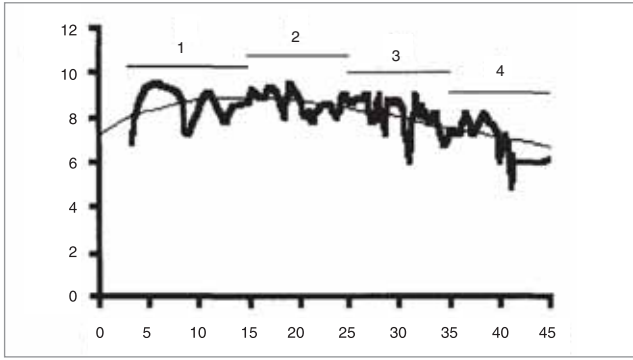
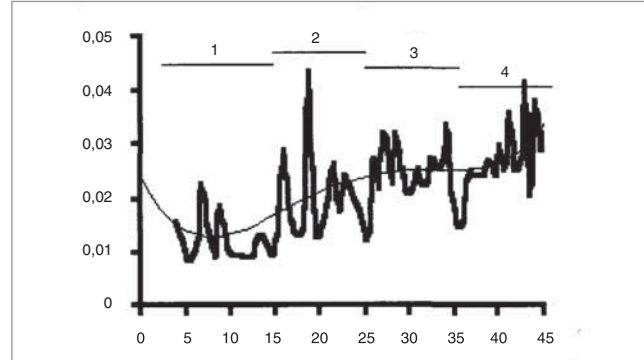


Рис. 8. Скоротлива активність смужки матки вагітної самки щура в умовах дії АТФ-ЛОНГ у дозах 10^{-4} – 10^{-6} ммоль/л



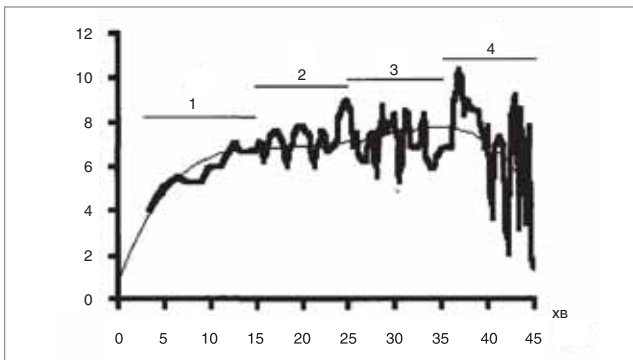
1 - без дії препарату АТФ-ЛОНГ; 2 - дія препарату АТФ-ЛОНГ 10^{-6} ммоль/л; 3 - дія препарату АТФ-ЛОНГ 10^{-5} ммоль/л; 4 - дія препарату АТФ-ЛОНГ 10^{-4} ммоль/л

Рис. 9. Кінетика зміни амплітуди скорочень гладком'язової полоски міометрію матки щура в умовах дії АТФ-ЛОНГ у дозах 10^{-4} – 10^{-6} ммоль/л



1 - без дії препарату АТФ-ЛОНГ; 2 - дія препарату АТФ-ЛОНГ 10^{-6} ммоль/л; 3 - дія препарату АТФ-ЛОНГ 10^{-5} ммоль/л; 4 - дія препарату АТФ-ЛОНГ 10^{-4} ммоль/л

Рис. 11. Інтеграл скорочення гладком'язової полоски міометрію матки щура в умовах дії АТФ-ЛОНГ у дозах 10^{-4} – 10^{-6} ммоль/л



1 - без дії препарату АТФ-ЛОНГ; 2 - дія препарату АТФ-ЛОНГ 10^{-6} ммоль/л; 3 - дія препарату АТФ-ЛОНГ 10^{-5} ммоль/л; 4 - дія препарату АТФ-ЛОНГ 10^{-4} ммоль/л

Рис. 10. Частота зміни амплітуди скорочень гладком'язової полоски міометрію матки щура в умовах дії АТФ-ЛОНГ у дозах 10^{-4} – 10^{-6} ммоль/л

стями механізмів дії вивчених сполук. Наші експериментальні дослідження свідчать, що кардіоселективні засоби, такі як бісопролол, меншою мірою зв'язуються з β_2 -рецепторами і тим самим не викликають підвищення тону вагітної матки.

ЛІТЕРАТУРА

- Abalos E., Duley L., Steyn D.W. [et al.] Cochrane Database Syst Rev. — 2007. — Jan. 24; (1):CD002252.
- Evaluation of the management of heart failure in primary care / M.J. Calvert, A. Shankar, R.J. McManus [et al.] // Fam. Pract. — 2009. — Jan. 18. [PubMed — as supplied by publisher].
- Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme / P. Groote, R. Isnard, P. Clerson [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. — 2009. — Vol. 11 (1). — P. 85–91.
- Magee L.A. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy / L.A. Magee, L. Duley // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Issue 3. Art. No.: CD002863. DOI: 10.1002/14651858.CD002863.
- Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: which betablocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential / M. Wehling // Arzneimittelforschung. — 2010. — Vol. 60 (2). — P. 57–63.

Сведения об авторах:

Лиманская Алиса Юрьевна — к. мед. н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 12.03.2017 г.