

В.В. Абрамченко
А.П. Прошян

НЕСТЕРОИДНЫЕ

противовоспалительные

средства в акушерстве

и гинекологии

акusher.ru

РУКОВОДСТВО
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

В. В. Абрамченко, А. П. Прошян

**НЕСТЕРОИДНЫЕ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
СРЕДСТВА
В АКУШЕРСТВЕ
И ГИНЕКОЛОГИИ**

ЭЛБИ-СПб
Санкт-Петербург
2005 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава I. Общие сведения о простагландинах	7
Глава II. Ингибиторы синтеза простагландинов при угрожающих и начавшихся преждевременных родах	53
Глава III. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств	75
Глава IV. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в акушерстве	109
Глава V. Патологический прелиминарный период	183
Глава VI. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на состояние плода и новорожденного (аспирин, индометацин, ибупрофен, напроксен)	213
Глава VII. Вещества-ингибиторы синтеза простагландинов и их применение в гинекологической практике (проф. <u>Н. Г. Богдашкин</u> , Харьков, Украина)	251
Список основной литературы	306

*«Болезнь не может приспособливаться
к знаниям врача.
Парацельс*

ВВЕДЕНИЕ

Открытие простагландинов и их биологической роли явилось одним из наиболее крупных событий в биологии и медицине за последние несколько десятков лет (А. М. Чернух, 1978). Особенно интенсивно разрабатывается проблема простагландинов за последние годы, и был сделан ряд новых крупных открытий. В настоящее время учение о простагландинах оказало влияние на все области медицины как в теоретическом, так и в практическом плане.

В странах СНГ проявляется большой интерес к разработке простагландинов и получены ценные научные данные по различным аспектам этой проблемы.

За 20 лет изучения простагландинов появилось огромное количество публикаций, за рубежом выходит специальный журнал под названием «Простагландины». Благодаря теоретическим работам по биосинтезу простагландинов, выявлению их действия создается основа для создания новых высокоэффективных простагландинов, что позволит с новых позиций подойти к лечению серьезных заболеваний, особенно сердечно-сосудистых, их профилактике, а также применению простагландинов в акушерско-гинекологической практике.

Совершенствование методов биосинтеза, а позднее и химического синтеза позволило получить чистые простагландины как для проведения биологических экспериментов, так и для применения в клинической практике. Наибольший удельный вес простагландины получили в акушерской и гинекологической практике по сравнению с другими отраслями клинической медицины. Это обусловлено тем, что удалось выяснить

их ведущую роль в процессе размножения человека от зачатия до рождения.

Существенным прогрессом является то, что синтезирован высокоэффективный простагландин серии E-простенон.

Однако целью данной книги является не только удовлетворение назревшей необходимости осветить роль простагландинов при их клиническом использовании, но и освещение роли простагландинов в репродуктивной системе женщины.

В книге представлены современные теоретические и практические вопросы о клиническом значении простагландинов, физиологическом действии на ряд жизненно важных органов и систем организма, механизм действия простагландинов, роль адренергической, холинергической систем и гормонов при осуществлении эффектов простагландинов.

Существенным является раздел о роли простагландинов в репродукции, в частности в механизмах овуляции, их синтез в фолликуле, действие простагландинов на маточные трубы и транспорт оплодотворенного яйца, роль простагландинов в появлении менструации и регуляции менструального цикла, значение эндометрия в выработке простагландинов.

Освещены вопросы наличия синтеза простагландинов в матке, их действие на беременную и небеременную матку.

Большое значение для теории и практики акушерства имеют данные о роли простагландинов в поддержании и сохранении беременности в различные ее сроки, транспорта и миграции оплодотворенного яйца. Существенная динамика изменений простагландинов отмечается в тканях беременной матки в различные сроки беременности, особенно в конце беременности, что имеет большое значение при подходе и выборе наиболее рациональных методов подготовки организма беременной женщины к досрочному прерыванию беременности, ускоренному созреванию шейки матки, родовозбуждению и родостимуляции.

Отдельно освещается малоразработанный вопрос о роли простациклина и тромбксана при беременности, определение их в ткани матки, амниотической жидкости у плода и новорожденного и их роли при некоторых осложнениях беременности, родов и послеродового периода.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

С учетом современных достижений отечественной перинатологии представлены обстоятельные сведения о роли простагландинов в системе мать — плацента — плод. В частности, освещены весьма важные вопросы об участии простагландинов в развитии плода и их биосинтезе у плода и новорожденного, о наличии простагландинов в амниотической жидкости, роль их в регуляции функции сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного, наличие и значение их в плаценте, данные об изменении простагландинов в течение неосложненной и патологической беременности и родов.

Представлены данные о роли ингибиторов синтеза простагландинов при беременности, при лечении таких заболеваний, как первичная дисменорея, угрожающее прерывание беременности, влияние этих веществ на плод и новорожденного, возможности их плацентарного перехода, лечения ингибиторами синтеза простагландинов некоторых заболеваний в периоде новорожденности.

Специальный раздел посвящен влиянию эндогенных и экзогенных простагландинов на сократительную деятельность матки в небеременном состоянии и при беременности, роли простаглицина и тромбоксана в реакциях миометрия, экспериментальным и клиническим данным о влиянии простагландинов на различные отделы и слои миометрия.

Приведены данные о роли простагландинов при прерывании беременности в различные сроки беременности.

Накопленные нами данные по затронутым вопросам, проведенные специальные исследования по практическому применению простагландинов в Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта, а также отсутствие в отечественной литературе монографических работ по этой проблеме послужили основанием для составления настоящей монографии.

Авторы рассчитывают на доброжелательную критику специалистов, замечания которых будут приняты с признательностью.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРОСТАГЛАНДИНАХ

1.1. ПРОСТАГЛАНДИНЫ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Описанный впервые лауреатом Нобелевской премии von Euler (1936) «простагландин» был на протяжении 30 лет «спящей красавицей», и из этого сна его пробудили Bergström и его сотрудники (1949).

К настоящему времени уже накопилось достаточно оснований для составления хронологической канвы важнейших событий простагландинологии, наиболее важными из которых, по И. С. Ажгихину (1978), являются:

1930 г. — **Kurzrok, Lieb** сообщили о контрактильных свойствах семенной жидкости человека в отношении миометрия.

1933–1934 гг. — **Goldbat и von Euler** открыли сосудорасширяющее и стимулирующее гладкую мускулатуру действие семенной жидкости человека.

1933–1935 гг. — **von Euler** сообщил, что контрактильными свойствами обладает семенная жидкость барана и других животных, а также спиртовые вытяжки из семенных пузырьков барана. Von Euler предложил называть ответственную за миотропный эффект субстанцию семенной жидкости и предстательной железы простагландином.

1957 г. — **Bergström** с сотрудниками выделил из семенных пузырьков барана кристаллические чистые простагландины и их идентифицировал.

1964 г. — **Van Dor** с сотрудниками и **Bergström** с сотрудниками открыли реакцию циклизации полиненасыщенных жирных кислот с помощью гомогенизата пузырьков желез барана, открыв путь к получению природных простагландинов методом биосинтеза.

1964 г. — **Main** сообщил об антиспастическом действии ПГЕ₁ и ПГЕ₂ на мускулатуру дыхательного тракта.

1965 г. — **Rammwell** и **Shaw** открыли угнетающее желудочную секрецию действие простагландинов. Это вызвало интенсивное исследование простагландинов в данном аспекте, приведшее к получению ряда производных природных простагландинов — более мощных ингибиторов желудочной секреции, пригодных для приема через рот.

1966 г. — **Kloeze** сообщил об открытии антиагрегационных свойств ПГЕ₁.

1967–1969 гг. — **Just, Simonovitch** и **Corey** с сотрудниками разработали методы тотального синтеза ПГЕ₁ и ПГФ_{1α}.

1969 г. — **Pharriss** открыл лютеолитическое действие ПГФ_{2α} у крыс.

1969 г. — **Weinheimer** и **Spraggin**s сообщили об открытии природных простагландинов и их аналогов в горгониевом коралле *Plexaura homomalla*, что явилось основой для организации промышленного производства простагландинов из доступного источника.

1968–1969 гг. — **Karim** с сотрудниками впервые в клинике успешно применили ПГФ_{2α} для возбуждения родовой деятельности.

1971 г. — **Vane** сообщил об открытии блокирующего биосинтез простагландинов эффекта ацетилсалициловой кислоты. Это послужило прологом к переосмысливанию механизма действия противовоспалительных средств.

1973 г. — **Wienstein** с сотрудниками открыли рецепторы гистамина, адреналина и норадреналина и простагландинов Е на лимфоцитах. Эти рецепторы имеют Т-лимфоциты.

В настоящее время уже невозможно подытожить все материалы о физиологической роли простагландинов (ПГ) и их терапевтическом применении в клинической медицине. Ф. Сонгаг (1975) полагает, что ПГ имеют значение с двух точек зрения. Во-первых, эндогенные ПГ, очевидно, играют

значительную роль в целом ряде процессов воспроизводства, что сейчас же выдвигает возможность оказания влияния на их действие и — через это — на весь процесс на различных его уровнях. Во-вторых, экзогенные ПГ в определенных условиях сокращают продолжительность жизни желтого тела, и в результате их стимулирующего действия на матку с их помощью можно прервать беременность на любом сроке. ПГ — это жирные кислоты C_{20} , содержащие циклопентановое кольцо; они встречаются, в сущности, во всех тканях млекопитающих и обладают многочисленным и разнообразным биологическим действием.

1.2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ПГ можно рассматривать как производные гипотетической C_{20} -кислоты, получившей тривиальное название *простаноевой*. Имеются две основные группы ПГЕ и F серий, каждая из которых включает три члена — E_1 , E_2 и E_3 и $F_{1\alpha}$, $F_{2\alpha}$ и $F_{3\alpha}$ соответственно. Эти простагландины являются первичными ПГ. Указанные две серии ПГ отличаются первичными ПГ. Указанные две серии ПГ отличаются друг от друга тем, что ПГЕ содержат кетогруппу при C-9 и гидроксидную группу при C-11, в то время как ПГF имеют гидроксидную группу в обоих положениях в циклопентановом кольце. Индексы ПГ 1, 2 и 3 в каждой серии указывают на число двойных связей в боковых цепях P_1 и P_2 .

Обозначение « α » и « β » после цифровых индексов в структуре ПГ серии F указывает ориентацию гидроксильной группы при C-9 таким же образом, как и в сериях стероидов (А Уайт и др., 1981).

В дополнение к вышеприведенным шести первичным ПГ имеются несколько вторичных ПГ, большинство из которых являются продуктами ферментативного или химического превращения ПГЕ. Характерным свойством ПГ серии E является их способность к дегидратации ПГА в кислой среде; образовавшиеся ПГА затем в присутствии оснований изомеризируются в ПГВ, имеющие максимум поглощения при длине волны 237 нм. Эта последовательность реакций превращения ПГЕ в

ПГВ часто используется для идентификации ПГЕ. ПГ серии F не претерпевают подобного превращения в кислой среде. Как указывалось выше, ПГ встречаются в большинстве тканей млекопитающих, но в связи с тем, что концентрация этих веществ в тканях или жидкостях тела очень низка, экстракция из природных источников не может иметь практического значения для получения значительных количеств этих веществ. Поэтому полный химический синтез служит заменой получения этих веществ из тканей. Представляет интерес присутствие одного ПГ 15-эпимера PGA₂ в больших количествах в морских кишечнорастных кораллах, распространенных в Карибском море. Это соединение 15-ацетилпроизводное его метилового эфира составляет соответственно 0,2 и 1,3% воздушно-сухой массы данного коралла. Гомогенаты этого коралла катализируют превращение арахидоновой кислоты — предшественника в биосинтезе ПГ — в PGA₂.

В настоящее время получено уже много синтетических аналогов ПГ. Вследствие широкого биологического действия ПГ большое значение приобретают исследования факторов, контролирующих биосинтез этих соединений, ингибиторов отдельных реакций синтеза, а также возможностей практического использования различных аналогов ПГ. Помимо PGE₂, F_{2α} и простаглицина (PGI₂) в качестве промежуточных продуктов биосинтеза ПГ образуются эндопероксиды ПГ серии PGG и PGN. Эндопероксиды также служат предшественниками тромбоксанов.

Первичные ПГ в организме быстро метаболизируются. Так, меченный тритием PGE₂ после однократной циркуляции исчезает на 90%. Концентрации ПГ измеряются в органах нанограммами, исключением является только жидкость спермы, которая содержит больше 20 мкг на мл (Ф. Сонтаг, 1975).

В настоящее время уже накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о важной роли ПГ в регуляции репродуктивной функции человека. Конечно, при рассмотрении этой общей большой проблемы надо помнить о том, что ПГ — это особые физиологически активные вещества, относящиеся к тканевым (клеточным) гормонам. Углубленной разработке подвергаются вопросы биосинтеза ПГ, распределение простагландинсинтетазы, ингибиции биосинтеза ПГ раз-

личными фармакологическими средствами и др. (Flower, 1974). По своему химическому строению ПГ относятся к классу жирных кислот и являются высшими ненасыщенными (циклическими, полиненасыщенными, незамкнутыми) жирными оксикислотами. В настоящее время из тканей организма выделено около 20 природных ПГ. Химическое строение приводит к тому, что химическое наименование ПГ довольно сложно. Так, ПГА химически является 15-гидрокси-9-оксо-10,13-транспротеиновой кислотой; ПГВ-1-гидрокси-оксо-2,12,13-транспротеиновой кислотой и т. д.

1.3. БИОСИНТЕЗ

Предшественниками ПГ являются фосфолипиды. При этом важнейший предшественник — арахидоновая (ненасыщенная жирная) кислота, входящая в состав растительных масел и некоторых животных жиров.

Весь путь биосинтеза ПГ был выяснен при использовании гомогенатов различных тканей, таких, например, как ткани предстательной железы барана, легких и печени морской свинки, а также тромбоцитов человека, в качестве источников ферментных систем и, как правило, арахидоновой кислоты, как субстрата. Поскольку арахидоновая кислота составляет большую часть C_{20} -полиеновых жирных кислот в липидах многих тканей, не вызывает удивления то обстоятельство, что ПГЕ₂ и ПГФ_{2 α} являются двумя наиболее распространенными ПГ. Внутривенное введение натриевой соли арахидоновой кислоты животных различных видов приводит к быстрому проявлению биологического действия ПГ, например, ускорению агрегации тромбоцитов, образованию внутрисосудистых тромбов и усилению желудочно-кишечной моторики (А. Уайт и др., 1981).

C_{20} -три-, -тетра- и пентановая жирные кислоты, служащие предшественниками ПГ, входят в состав внутриклеточных фосфоглицеридов, из которых одни высвобождаются под действием фосфолипазы А₂ (высвобождение из фосфолипидов полиненасыщенных жирных кислот). Этот процесс высвобождения предшественника, вероятно, играет роль регулирующей

стадии в биосинтезе ПГ, с помощью которой варьирует количество субстрата, подвергающегося последующему действию *простагландинсинтазы*. Последняя представляет собой связанный в мембране мультиферментный комплекс, содержащий в микросомальной фракции тканевых гомогенатов. Необходимо отметить, что ингибиторное действие кортикостероидов на биосинтез ПГ, связанное с торможением активности фосфолипазы A_2 , может служить объяснением противовоспалительного действия стероидных гормонов.

Биосинтез ПГЕ₂, ПГФ_{2α} начинается с арахидоновой кислоты и катализируется *циклооксигеназой* жирных кислот, входящей в состав ферментов простагландинсинтазного комплекса; при этом образуется 15-оксиперокси-9-11-эндопероксид ПГГ₂. ПГГ₂ затем превращается в ПГГ₂ или ПГН₂, вероятно, с помощью реакции пероксидазного типа. ПГН₂ является предшественником ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} в семенных пузырьках и других органах, а также тромбоксана A_2 в тромбоцитах и легких. ПГН₂ в воде или в нейтральных буферных системах распадается на ПГЕ₂ и ПГД: восстановление ПГН₂ хлоридом олова приводит к образованию одного лишь ПГЕ₂.

Высокоочищенная циклооксигеназа катализирует превращение арахидоновой кислоты в ПГГ₂. Инкубация очищенного фермента с арахидоновой кислотой приводит к образованию ПГД₂ (49%), ПГЕ₂ (30%) и ПГФ_{2α} (10%). Превращение арахидоновой кислоты в ПГГ₂ блокируется ингибиторами циклооксигеназы жирных кислот. Наиболее известными из этих ингибиторов являются аспирин (ацетилсалициловая кислота) и ряд других противовоспалительных средств.

Установлено, что *конечные* продукты биосинтеза ПГ неодинаковы в различных органах. В большинстве органов эндопероксиды ПГ превращаются в ПГ серии Е и F. В настоящее время показано, что только тромбоксаны селезенки и в незначительной степени легкие образуют тромбоксаны из ПГГ₂ и ПГН₂. В интимах кровеносных сосудов, кроме того, могут синтезироваться ПГГ₂. Активность ферментных систем биосинтеза ПГ зависит от ряда факторов на каждой из основных стадий процесса, например, при окислительной циклизации дисмутации или восстановлении эндопероксидами. Вторым фактором, влияющим на биосинтез ПГ, является превращение латентных форм циклооксигеназы в активные формы.

1.4. МЕТАБОЛИЗМ

Внутривенное введение людям меченных тритием ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} приводило к быстрому образованию соответствующих 15-кето-13,14-дигидрометаболитов как результату реакций, катализируемых 15-оксипростагландин-дегидрогеназой и 13-редуктазой. Через 1,5 мин после введения меченого ПГЕ₂ меньше чем 3% этого соединения остается в крови, в то время как больше 40% обнаруживается в форме вышеуказанных главных метаболитов. Период полупревращения первичных ПГ очень короткий, меньше 1 мин, а основных метаболитов — около 8 мин.

Легкие являются главным местом быстрого метаболизма внутривенно введенных ПГ, хотя и в других тканях этот процесс идет довольно интенсивно. 15-оксипростагландин-дегидрогеназа была частично очищена из ряда тканей. Очевидно, два типа дегидрогеназ присутствуют в тканях млекопитающих, они отличаются по своим хроматографическим свойствам, относительному сродству к ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} и относительной чувствительности к ингибиторам (А. Уайт и др., 1981). Описано и обратное превращение ПГ серий Е₂ в таковые F_{2α}-серии. ПГ серии Е могут также с помощью реакции дегидратации превращаться в В-производные. Сыворотка крови человека содержит дегидразу, которая превращает ПГЕ в ПГА; ПГА-изомеразу, которая катализирует превращение ПГА в ПГС; ПГС-изомеразу, которая участвует в превращении ПГЕ в ПГВ. Так, в моче человека найдено большое число метаболитов, образованных в результате сочетания вышеперечисленных реакций. Главными продуктами метаболизма ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} являются 7α-окси-5-11-дикетотетранорпростан-1,16-диевая кислота и 5α, 7α-диокси-11-кето-тетранорпростан-1,16-диевая кислота.

В настоящее время существует ряд методов, используемых для определения ПГ. При этом следует отметить, что количественное определение ПГ в плазме крови осложняется тем, что они образуются уже во время взятия проб крови. Причиной этого, по-видимому, является активация прекалликреина плазмы и индукция синтеза ПГ в тромбоцитах (Giff, Geller, 1980). Ввиду того, что ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} удаляются из крови за

один пассаж через легкие (Giff et al., 1969), определение первичных ПГ в периферической венозной крови, например, оттекающей от конечности, не дает информации об освобождении ПГ какими-либо органами и тканями, помимо той конечности, где происходит взятие крови, если только ПГ не метаболизируется при прохождении через сосуды самой конечности.

Однако определение метаболитов ПГ, имеющих относительно продолжительный биологический полупериод, таких как 15-кето-13, 14-дигидрометаболитов ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} (Hubbard, Watson, 1976), может отражать *системные* изменения в метаболизме ПГ. Уровни ПГ серий E и F в артериальной крови в норме низки — менее 20 нг/мл (Lonigro et al., 1973), поскольку за счет эффективного разрушения в легких из возвращающейся к сердцу венозной крови удаляется около 90% ПГ серии E и F (Giff et al., 1969).

Таким образом, уровни этих ПГ в венозной крови отражают прежде всего образование их в сосудистой сети, дренируемой той веной, из которой берут кровь. ПГ, образующиеся в каком-либо органе, освобождаются в оттекающую венозную кровь, если только они не *разрушаются* в самом же органе. Оттекающая кровь, в отличие от периферической или артериальной, может давать важную информацию относительно изменений в образовании ПГ в таких органах, например, как беременная матка (Terragno et al., 1974a, 1974b).

Наше понимание биохимии, физиологии и фармакологии ПГ в наибольшей мере основывается на новом методе применения биотестирования, разработанном Vane (1969), — методике венозного дренажа омываемых кровью органов. Ввиду того, что этот метод определяет биологическую активность освобожденных из тканей или органов веществ, служит эталонным по отношению к другим методам, основанным на сложных анализах. Giff и соавт. (1980) подчеркивают необходимость сравнительной оценки любого метода исследования наряду с другими, среди которых предпочтительна газовая хроматография с масс-спектрометрией (ГХ-МС), поскольку большинство радиоиммунологических методов определения ПГ в плазме страдает серьезными недостатками, из которых немалым является конкурентная ингибция связывания анти-

гена с антителом. По мнению Giff, Geller (1980), методика венозного дренажа омываемых кровью органов (по Vane) является непревзойденной в плане непрерывного слежения за изменением концентрации ПГ в оттекающей от органов крови, что обеспечивает «моментальный» анализ. Так, уровни 15-кето-дигидро-метаболитов E_2 и $F_{2\alpha}$ в плазме крови можно определить либо радиоиммунологически, либо с помощью ГХ-МС (Granstrom, 1978), который обладает большей специфичностью. Существенно отметить: измерение содержания метаболитов с помощью радиоиммунологического исследования можно применять при условии, что результаты будут подтверждены ГХ-МС, несмотря на то, что радиоиммунологические методы исследования существуют уже около 10 лет и широко применяются во всех областях медицины и биологии (Г. А. Ткачева, М. И. Балаболкин, И. П. Ларичева, 1983).

1.5. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ПГ обладают широким спектром действия в организме. Однако совершенно справедливо А. Уайт и соавт. (1981) указывают на то, что различные виды действия ПГ трудно обобщить, ибо трудно описать внушительный ряд реакций организма на ПГ, изучить видовую специфичность различных ПГ, способы их введения, дозировки, а также факторы, сопровождающие воздействие, такие, например, как анестезия. Наряду с этим надо учитывать тканевый фактор, т. е. природу ткани, на которой изучается действие ПГ. Так, ПГЕ₁ и ПГЕ₂ стимулируют активность аденилатциклазы, особенно в эндокринных железах. Однако эти же ПГ ингибируют активность аденилатциклазы в жировой ткани.

ПГ и циклический АМФ (цАМФ)

Реакции организма на ПГ могут напомнить реакции, обычно связанные с цАМФ. В зависимости от природы ткани ПГ увеличивают либо уменьшают синтез сАМР аденилатциклазой или же его расщепление фосфолиэстеразой. Так, отмечена стимуляция синтеза цАМФ ПГ в большинстве тканей, отвечающих и на действие других агентов, например, гормонов, уве-

личением содержания цАМФ (А. Уайт и др., 1981). С другой стороны, в жировой ткани может наблюдаться снижение цАМФ в присутствии ПГ, т. е. при определенных экспериментальных условиях ПГ могут оказывать «антигормональное действие», вступая в антагонистические отношения не только с катехоламинами, но также и с полипептидными гормонами, вызывающими расщепление жиров.

Анализ влияния ПГ на метаболизм чрезвычайно сложен, так как связан с различными видами животных, способами и дозами введения ПГ. ПГ могут также имитировать действие гормонов.

Прямое добавление какого-либо ПГ в ткани-мишени *in vitro* может вызывать ответы, не наблюдающиеся при исследованиях *in vivo*, что, по-видимому, в известной степени связано с быстрой инактивацией простагландинов в условиях тестирования *in vivo*. Существенно отметить, что оценка этих ответов, кроме того, затруднена в связи с отсутствием соответствующей информации, касающейся эндогенного образования простагландинов в многочисленных местах их синтеза.

Проявление многих эффектов простагландинов, опосредованное через стимуляцию аденилатциклазы, создает дальнейшие трудности для уточнения того, какие метаболические эффекты простагландинов можно определить как обусловленные только этими компонентами. Так, при изучении влияния простагландинов на углеводный метаболизм, так же как и на другие стороны метаболизма, обнаружено заметное освобождение катехоламинов, стимулированное простагландинами.

Под влиянием различных стимулирующих воздействий наблюдается высвобождение больших количеств ПГ из разных органов и тканей. В больших количествах ПГ выделяются при механических растяжениях разных органов. Биогенные амины также способны влиять на выброс этих биологически активных веществ. Так, ацетилхолин стимулирует их выделение из надпочечников, а норадреналин способствует выходу их из жировой ткани. Высвобождению простагландинов под влиянием различных стимулов «высвободителей» предшествует энергичный и чрезвычайно быстрый их биосинтез в клетке. Простагландины не депонируются в тканях и имеют короткий

жизненный цикл. Их биологическое действие реализуется в трех основных направлениях:

- 1) действие на клетку, в которой они вырабатываются;
- 2) влияние на окружающие клетки;
- 3) эффекты на ткани, находящиеся на значительном расстоянии от места биосинтеза.

Последний вид активности проявляется после поступления ПГ в кровь и обусловлен стойкостью их молекул в организме. По такому типу действуют ПГ серии А, в отличие от которых ПГЕ и ПГФ из-за их быстрого разрушения в крови оказывают преимущественно местное влияние. В связи с этим первичные простагландины называют также тканевыми (локальными гормонами) (П. В. Сергеев и др., 1982).

1.6. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Простагландины распространены в природе чрезвычайно широко. Они обнаружены и идентифицированы почти во всех тканях и органах млекопитающих. Среди физиологических эффектов ПГ в общей форме, без подразделения их на группы, следует отметить следующее:

1. *Центральная нервная система* — угнетение, ступор, ката-tonия, тремор, раздражение и угнетение нейронов, контрактура мускулатуры конечностей.

2. *Сердце и кровообращение* — увеличение частоты сердечных сокращений и ударного объема, понижение тонуса артериол, усиление венозного тонуса, снижение артериального давления, увеличение кальция в сердечной мышце (дигиталисоподобный эффект).

3. *Легкие* — уменьшение артериовенозной кислородной разницы, уменьшение и увеличение бронхиального сопротивления (бронходилатация и бронхоконстрикция).

4. *Желудочно-кишечный тракт* — понижение желудочной секреции, стимуляция моторной функции желудка и кишечника.

5. *Мочеполовая система* — натрийурез, калийурез, усиление диуреза, повышение клиренса мочевины, стимуляция секре-

ции ренина, повышение и усиление моторной функции матки.

6. *Эндокринные органы* — антагонистический эффект в отношении действия инсулина, глюкагона, кортикостероидов и катехоламинов.

7. *Обмен веществ* — усиление синтеза гликогена, увеличение или снижение содержания свободных жирных кислот.

8. *Кровь* — влияние на агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, на свертывание крови.

Механизм действия ПГ сложен и углубленно изучается в эксперименте и в клинике (Г. П. Шульцев, 1983). Как мы уже указывали, ПГ влияют на активность фермента аденилатциклазы, регулирующей содержание в клетке циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ). Как известно, гормональная регуляция в организме происходит с участием цАМФ. Очевидно, поэтому ПГ, влияя на биосинтез цАМФ, усиливают или ослабляют действие гормона клетки. В то же время сами ПГ не относятся к истинным гормонам, поскольку не являются продуктом определенных эндокринных органов.

1.6.1. Простагландины и нервная система

Важное значение приобретает вопрос о влиянии ПГ на нервную систему. Так как ПГ обнаруживаются во многих органах и тканях, то исследователи прежде всего изучили влияние ПГ на периферическую нервную систему, что имеет большое значение для акушерско-гинекологической практики. Причем при стимуляции адренергических нервов и введении норадреналина выделение ПГ из органов значительно *увеличивается*. На этом основании было высказано предположение, что ПГ вмешиваются в физиологические процессы непосредственно на уровне эффекторных клеток. Вместе с тем имеется немало данных о том, что ПГЕ₁ и ПГЕ₂ способны *ослаблять* реакции ряда органов, возникающих при раздражении иннервирующих их адренергических нервов, например, в семявыносящем протоке морской свинки (Euler, 1969). Показано также, что ПГ серии Е₁ и Е₂ уменьшают выделение но-

радреналина из указанных органов при раздражении адренергических нервов (Wennwalm, 1971, 1973; Stjärne, 1973, и др.).

Важным направлением в научных исканиях является изучение влияния ПГ серии E_1 и E_2 на адренергические реакции сосудов мозга. В литературе имеются данные о том, что ПГЕ₁ и ПГЕ₂ способны *угнетать* сосудистые реакции норадреналина и подавлять его секрецию из окончаний симпатических нервных волокон. Так, Э. С. Габриелян, Э. А. Амроян (1977) в остром эксперименте на кошках методом резистографии выявили способность ПГЕ₁ и ПГЕ₂ снижать цереброваскулярное сопротивление и артериальное давление. При этом ПГЕ₁ значительно уменьшает прессорные эффекты норадреналина и симпатической стимуляции в отношении мозговых сосудов. При внутривенной инфузии ингибитора биосинтеза ПГ-индометацина *усиливается* указанное свойство ПГ. Авторы полагают, что не исключена возможность участия ПГ группы E в механизмах адренергической регуляции мозгового кровообращения. К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов (1981) подчеркивают, что одним из важных факторов, влияющих на уровень концентрации и длительность ее поддержания в органах и тканях, является их биотрансформация. При этом метаболизм лекарственного вещества проходит в две фазы. Реакции I фазы обуславливают специфическую перестройку в молекуле субстрата с образованием функциональных групп. Обычно конечный продукт биотрансформации приобретает увеличенную гидрофильность по сравнению с исходной молекулой. Биотрансформация в ходе таких реакций обычно предшествует реакциям конъюгации (II фаза), хотя иногда сразу имеют место последние. К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов указывают, что для практического врача представляет несомненный интерес тот факт, что биотрансформация лекарственных веществ может существенно изменяться под влиянием других лекарственных веществ, а также зависит от характера питания, возраста, пола, факторов окружающей среды, патологических состояний и др.

В. Д. Муратов, В. М. Булаев (1981) в этой связи также считают необходимым остановить наше внимание на том, что *снижение* содержания ПГ в тканях вследствие блокады ПГ-синтазы ее ингибиторами (индометацином и др.) сопро-

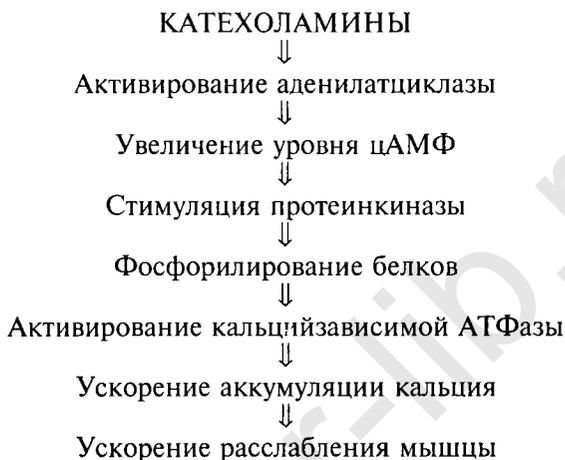
вождается *повышением* выделения норадреналина из органов и усилением их ответных реакций на стимуляцию адренергических нервов. Эти данные явились основой для развития представлений о влиянии ПГЕ на адренергическую передачу на пресинаптическом уровне, т. е. его действие сводится к нарушению процесса выделения норадреналина из окончаний адренергических нервов.

В этой же связи важное значение приобретает механизм инотропного действия катехоламинов. По данным М. К. Алиева, Д. А. Левицкого, В. Д. Помойнецкого, В. А. Сакс, Ю. М. Селезнева (1979), катехоламины, которые связываются в специфических местах на поверхностной мембране клетки, активируют фермент аденилатциклазу, который образует цАМФ из АТФ. Увеличение содержания цАМФ активирует протеинкиназу, что приводит к фосфорилированию дополнительных кальциевых каналов и увеличению потока кальция внутрь клеток. В результате этого образуется большое число активных актиномиозиновых комплексов и увеличивается сила сокращения.

Накопленные в последние годы данные свидетельствуют и об участии катехоламинов в обеспечении эффективного транспорта кальция внутрь саркоплазматического ретикула. Известно, что в присутствии катехоламинов, взаимодействующих с α -рецепторами на поверхностной мембране сердечной клетки, резко возрастает не только сила и скорость сокращения мышцы, но и уровень и скорость расслабления. Это предполагает участие системы кальциевого насоса в качестве промежуточного звена в цепи реакций, следующих за взаимодействием катехоламинов с поверхностной мембраной. Установлено, что в присутствии цАМФ и цАМФ-зависимого фермента протеинкиназы существенно возрастает скорость аккумуляции кальция внутри изолированных ретикулярных пузырьков. При этом в присутствии цАМФ наблюдается фосфорилирование 2 белковых компонентов мембран системы кальциевого насоса с молекулярной массой 15 000 и 22 000 дальтон. Предполагается, что это фосфорилирование и обеспечивает определенное структурное изменение в молекуле кальцийзависимой АТФаза, что приводит в конечном счете к ускорению кальциевого транспорта. Эти данные имеют большое значение и для аку-

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРОСТАГЛАНДИНАХ

шерской практики. Последовательность событий, приводящих к конечному эффекту, представлена в схеме:



С ростом силы и скорости сохранения и расслабления мышцы повышается потребление АТФ всеми структурами-миофибриллами, саркоплазматическим ретикулом, сарколеммой.

Механизм угнетающего действия ПГЕ на выделение медиатора обусловлен, очевидно, тем, что имеется способность этих веществ ограничивать поступление в пресинаптические окончания Ca^{2+} , которые стимулируют выделение норадреналина из везикул (Муратов В. Д. и др., 1981). В функциональном отношении ПГЕ-рецепторы *близки* к пресинаптическим α -адренорецепторам, при участии которых также нарушается транспорт ионов Ca^{2+} в адренергические окончания и *ограничивается* выделение из них норадреналина.

На основании приведенных данных Hedqvist (1977), Hedqvist (1980) сформулировали гипотезу, согласно которой пресинаптические ПГЕ-чувствительные рецепторы и α -адренорецепторы участвуют в механизмах обратной отрицательной связи, ограничивающих выделение норадреналина из адренергических окончаний. Wennwalm (1971) показал, что в ответ на адренергическое нервное раздражение появляется тенден-

ция к образованию ПГ, особенно ПГЕ. Поэтому, по мнению Х. Дж. Мест, В. Шиголлейт, В. Ферстер (1982), увеличение концентрации ПГЕ отражает повышенную деятельность симпатической нервной системы, что имеет место при стрессе. Авторы показали, что концентрация ПГЕ значительно увеличивается по сравнению с исходной во время и после стресса. Концентрация ПГФ₂-альфа проявляет тенденцию к увеличению, а концентрация 6-кето-ПГФ₂-альфа при стрессе не изменялась; тромбоксан В₂ концентрация также не менялась, но после стресса значительно увеличилась. Одновременно стрессовая реакция вызывает повышение сердечного ритма, систолического артериального давления и концентрацию в плазме ПГЕ, ПГФ_{2α} и тромбоксана В₂. Выявлено также противосудорожное действие ПГЕ₂ на моделях эпилепсии у животных в дозе 40–50 мкг. Противосудорожный эффект ПГЕ₂ может быть связан с повышением уровня ГПМК в мозгу животных (Rosenkranz, Killam, 1982). Эти данные могут иметь существенное значение при лечении тяжелых форм позднего гестоза.

Все еще остается малоизученным вопрос о соотношении адренергических и холинергических механизмов адаптации (Kadlec et al., 1980). Одним из возможных компонентов в цепи регуляторно-компенсаторных изменений метаболизма и кровообращения головного мозга являются ПГ.

Внутривенное введение ПГЕ₁ или ПГЕ₂ увеличивает кровоток путем общего расширения сосудов с уменьшением периферического сопротивления. Эти изменения находят отражение в увеличении сердечного выброса, сопровождающегося уменьшением артериального давления. Так, в коже подопытных животных наблюдается увеличение проницаемости капилляров, а у человека отмечена стойкая гиперемия сосудов кожи, сопровождаемая появлением волдырей и отеков.

ПГЕ₁ — эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов и антагонист цАМФ, стимулирующего слипание тромбоцитов. Напротив, ПГЕ₂ ускоряет агрегацию тромбоцитов, способствует внутрисосудистому свертыванию крови.

В настоящее время не вызывает сомнений участие ПГ в формировании клеточного ответа на внеклеточную гормональную регуляцию. Не исключено, однако, что эндогенные ПГ

проявляют свое действие и внутри клеток до выделения, т. е. играют роль внутриклеточных «мессенджеров», оказывая непосредственное влияние на метаболизм клетки. Предполагают, что ПГ образуется эффекторной клеткой в ответ на воздействие нейромедиатора и регулирует процесс синаптической передачи на уровне пре- или постсинаптической мембраны. Возможно, что ПГФ и ПГЕ являются конкурентными модуляторами секреции норадреналина (Wennwalm, 1974), а норадреналин стимулирует биосинтез ПГ (Марков Х. М., 1979). Эффекты ПГЕ₂ и холинергических средств выявили повышение внутриглазного давления у кроликов. В то же время местное предварительное введение карбохола и физостигмина устраняет повышение внутриглазного давления (Golubovic, Radmanovic, 1982). ПГ выполняют роль локального саморегулирующего механизма по принципу отрицательной обратной связи, *препятствующего* чрезмерной активации синаптической нервной системы (Coseani et al., 1966; Ramwell et al., 1966). Установлено также влияние ПГ на тонус сосудистой стенки. ПГ группы А и Е известны как вазопрессоры, и ПГЕ ослабляет вазоконстрикцию, вызванную норадреналином. Действие ПГФ_{2α} зависит от дозы и имеет двухфазный характер. Л. В. Говорова, А. Г. Кучеренко, Х. М. Марков и соавт. (1982) в экспериментах на крысах показали, что ПГЕ преимущественно связаны с адренергическими, а с ПГФ — холинергическими медиаторными процессами (Weeks, 1975). Л. В. Говорова и соавт. показали, что циркуляторная гипоксия дает увеличение уровня ПГ и активацию симпатoadреналовой системы. Как известно, ПГФ в отличие от ПГЕ усиливает эффекты симпатической стимуляции и *увеличивает* чувствительность адренорецепторов (Metz et al., 1980). Облегчение адренергической передачи, вызываемое ПГФ, обнаружено в гладкомышечных элементах сосудистой стенки (Глебов Р. Н., Крыжановский Г. Н., 1978). Однако о влиянии ПГ на холинергическую передачу судить трудно, ибо этому вопросу уделяется мало внимания (Bartho, 1970; Vegh et al., 1979a, 1979). ПГЕ₂ оказывает стимулирующее влияние на холинергическую передачу в надпочечниках собак, на передачу возбуждения с холинергических нервов на кишечник (Hall et al., 1975). Некоторые ПГ оказывают стимулирующее влияние на афферентные нервные

окончания, участвующие в восприятии болевых ощущений. Так ПГЕ₁ и ПГЕ₂ могут вызывать болевую реакцию — боль в месте инъекций, т. е. повышают чувствительность болевых рецепторов к действию механических и химических раздражителей (Ferreira et al., 1978, 1980, 1982; Gonzales et al., 1989; Malmberg et al., 1994). К этому следует добавить еще один, притом весьма важный аспект, а именно выявление специфических особенностей ПГ, указывающих на то, что некоторые эндогенные вещества, относящиеся к внутриклеточным модуляторам, *ослабляют* анальгетический эффект опиатов; в частности, таким свойством обладают ПГ, циклические нуклеотиды, ионы кальция. Так, ПГЕ₁, Е₂ и F_{2α} в дозе 240 мкг/кг значительно ослабляют анальгетический эффект тетрапептидамида. В работе В. В. Закусова, В. М. Булаева, Р. У. Островской (1982) было показано, что морфин и аналоги эндогенных пептидов проявляют отчетливое сходство. Некоторые ПГ, циклические нуклеотиды, ослабляющие анальгетический эффект морфина, уменьшают также выраженность анальгезии, вызванной изученными тетрапептидами. Известно, что некоторые внутриклеточные модуляторы принимают участие в формировании болевой реакции. Установлено, что при болевой стимуляции концентрация ПГ в центральной нервной системе повышается. ПГ группы Е вызывает боль у животных при различных путях и усиливает эффект различных анальгетических средств, особенно брадикинина. Гиперальгезия, вызываемая ПГЕ₁, ослабляется морфином и усиливается налоксоном (Ferreira, Nakamura, 1979). Одним из возможных звеньев, на уровне которых осуществляется взаимодействие между ПГ и опиатами, является аденилатциклаза (В. В. Закусов и др., 1982). Эти данные дают основание полагать существование сложной регуляции функционального состояния опиатных рецепторов.

ПГ оказывают влияние на ЦНС; в частности, ПГЕ влияет не только на центральные, но и на периферические механизмы терморегуляции: при центральном действии отмечается гипертермия, при периферическом — снижение температуры тела.

Таким образом, ПГ принимают участие в передаче нервных импульсов в различных отделах нервной системы, ока-

зывая модулирующее влияние на синаптические процессы на пре- и постсинаптическом уровне.

При изучении связывания ПГЕ₁, Е₂, F_{1α} и F_{2α} с сывороткой крови человека выявлено, что более 70% их связываются сывороткой при введении человеку, и это сродство выше с ПГ серии Е₁ и Е₂, чем F_{1α} и F_{2α} (Judis, 1981; Brown Burnstock, 1981).

1.6.2. Простагландины и сердечно-сосудистая система в норме и при патологии

В настоящее время практически невозможно найти область медицины, в которой не проявлялся бы повышенный интерес к ПГ-биологически активным соединениям, в особенности с точки зрения физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы (Марков Х. М., 1982). Это связано прежде всего с сильным влиянием ПГ на тонус сосудов, артериальное давление и деятельность сердца. Так, ПГ серий Е и А вызывают резкое падение артериального давления даже в крайне низких концентрациях. ПГ серии F оказывает противоположный сосудосуживающий и повышающий артериальное давление — эффект (Марков Х. М., 1970; Bergström et al., 1968).

В этой связи важное значение приобретает вопрос о влиянии ПГ на функцию сердечной мышцы. Эти соединения крайне нестабильны, и период их жизни в клетке исчисляется секундами. По образному выражению некоторых исследователей, они вызывают метаболический «взрыв» в клетке. Современные представления (конечно, далеко не полные) по биохимии ПГ и связи их с функцией сердца могут быть суммированы следующим образом (Алиев М. К., Левицкий Л. О. и др., 1979).

1. Фармакологические исследования на изолированных сердцах и интактных животных показали, что мощное вазодилатирующее действие на коронарные сосуды оказывает простаглицлин (ПГ₂) и в меньшей степени ПГ серий Е и А. Коронарный кровоток может увеличиваться в несколько раз и в зависимости от дозы вводимых ПГ, особенно ПГ₂.

Положительный инотропный эффект на сердце, увеличение силы сокращений наблюдаются при действии ПГЕ₂ и в меньшей степени при действии ПГЕ₁ и ПГА. Простаглицлин

не оказывает положительного инотропного действия, а при увеличении дозы может привести к резкому падению сократительной активности миокарда и коллапсу.

2. У ПГ серии F большинство исследователей наблюдали стимулирующее действие на силу сокращений сердечной мышцы, но в меньшей степени, чем действие ПГЕ и ПГА. ПГ серии F не оказывают влияния на коронарный кровоток, но проявляют значительное венokonстрикторное действие на периферии, увеличивая тем самым венозный приток к сердцу. Установлено стимулирующее влияние ПГF_{2α} на сукцинатдегидрогеназу, аденозинтрифосфатазу и ингибирующее — на щелочную фосфатазу.

3. ПГ серии E (особенно ПГЕ₂), ПГА и в меньшей степени ПГF_{1α} способны увеличить концентрацию цАМФ в гомогенатах сердца различных видов животных, причем эта стимуляция аденилатциклазной активности не ингибируется пропранололом, в отличие от действия катехоламинов.

4. ПГЕ₁ и ПГЕ₂ ингибируют симпатическую нейротрансмиссию в изолированных денервированных сердцах кроликов, главным образом, снижая их выделение из нервных окончаний. ПГЕ₂ таким действием не обладает, а ПГЕ₁ ингибирует и парасимпатическую нейротрансмиссию на тех же объектах. Использование индометацина, блокатора синтеза ПГ, увеличивает выделение норадреналина из сердец после нервной стимуляции. Эти наблюдения позволяют предполагать, что эндогенно синтезирующиеся ПГЕ₁ и ПГЕ₂ могут действовать как физиологические регуляторы симпатической и парасимпатической нейротрансмиссии в сердце.

5. Простагландины серии E₁, E₂, A₁, A₂ и F_{2α} проявляют выраженное антиаритмическое действие при экспериментальных аритмиях у крыс, кроликов, кошек и собак. Имеются сообщения об успешном применении в этих целях ПГF_{2α} в условиях клиники (Ten et al., 1975). Выраженным антиаритмическим свойством обладают и предшественники синтеза ПГ — линолевая и арахидоновая кислоты, причем у арахидоновой кислоты этот эффект наиболее выражен. Предварительное введение индометацина в этих опытах полностью устраняло действие жирных кислот. Результаты экспериментов служат доказательством того, что антиаритмическое действие

арахидоновой и линолевой кислот осуществляется при их превращении в ПГ. Надо отметить, что влияние ПГ отличается от действия антиаритмических средств, таких как аймалин и др.; дозы используемых ПГ при этом в сотни раз меньше доз аймалина.

6. В сериях опытов по содержанию животных на диетах, соответственно — бедной и богатой линолевой и арахидоновой кислотами, наблюдалось следующее:

а) в сердцах крыс, содержащихся на богатой незаменимыми жирными кислотами диете, отмечалось значительное увеличение силы сердечных сокращений, коронарного кровотока и содержания выделяемых в коронарный перфузат ПГ. Применение индометацина устраняло эти эффекты;

б) в зависимости от диеты толерантность животных к катехоламиновому стрессу была различная. Это различие определялось относительным содержанием арахидоновой кислоты в фосфолипидных мембранах сердца. Выяснилось, что характер диеты оказывает значительное влияние на состав жирных кислот фосфолипидов мембран. У животных, в сердцах которых отмечалось снижение относительного содержания арахидоновой кислоты приблизительно в 2 раза, наблюдалась 100% смертность при введении изопротеренола в дозе 40–80 мг массы тела. В группе животных, содержащихся на богатой арахидоновой кислоте диете, смертность составила 25%. Так как арахидоновая кислота является основным предшественником для синтеза ПГ в сердце, то становится понятным, что активный синтез ПГ не только каким-то образом влияет на выделение эндогенного норадреналина, но и предупреждает некрозогенное действие на миокард высоких концентраций катехоламинов, доставляемых с током крови.

7. В недавно выполненных М. К. Алиевым и соавт. (1979) экспериментах на модели острой перегрузки сердца была прослежена связь между эндогенным содержанием ПГ в сердце и гемодинамическими показателями, характеризующими сократительную активность миокарда. В результате выяснилось, что адаптацию к острой перегрузке сопровождает синтезом в миокарде значительных количеств ПГЕ и ПГФ_{2α}, в 10–17 раз превышающих исходный их уровень, тогда как у животных, у которых развивалась сердечная недостаточность, уровень ПГ

не отличался от исходных. Внутрисердечное введение индометацина приводило к развитию недостаточности ранее адаптированных сердец с одновременным снижением в них уровня ПГ. Из этих опытов следует предположение, что способность сердца увеличивать эндогенный уровень ПГ может служить значительным фактором адаптации его к острой перегрузке.

Анализ литературных данных подтверждает высказывание ведущих исследователей о том, что ПГ по своей сути являются проводниками гормонального сигнала на клетку. ПГ рассматриваются как интегральные регуляторы внутриклеточных процессов. Синтезируясь в ответ на гормональный сигнал, ПГ осуществляют свою регуляторную деятельность в пределах той же клетки, где и образуются. Часть их инактивируется катаболизирующей системой самой клетки, а выделившиеся ПГ разрушаются в результате одного пассажа через легкие и печень. На большом числе исследованных тканей и клеточных органелл было продемонстрировано прямое действие ПГ на внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов и Ca^{2+} (Silver, Smith, 1976). Есть данные о влиянии ПГ на внутриклеточную активность ряда ферментов аденилаткиназы скелетной мышцы, аденилатциклазы сердечной мышцы и других тканей, K^+ -АТФазы.

Результаты исследований позволяют предположить, что механизм инотропного действия ПГ в сердце заключается в регуляции транспорта Ca^{2+} в миокарде через изменение уровня внутриклеточного цАМФ; колебания уровня цАМФ по известным механизмам запускают всю цепь основных биохимических реакций, обуславливающих тот или иной ответ клетки на сигнал извне (см. схему).

Многими авторами установлена исключительная роль ПГ в регуляции не только системного артериального давления и кровообращения в целом, но и кровотока в жизненно важных органах — сердце, мозге, почках, в пренатальном и раннем постнатальном периодах развития. По мнению Х. М. Маркова (1982) еще более резко возрос интерес к ПГ в последние годы в связи с открытием новых ПГ-подобных соединений, производных арахидоновой и некоторых других полиненасыщенных жирных кислот. Известно, что из простагландиновых эндопе-

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРОСТАГЛАНДИНАХ

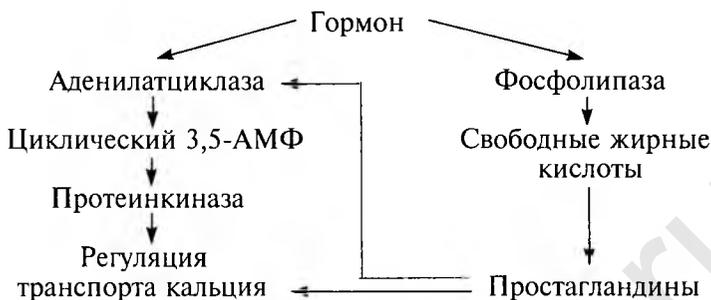


Схема предполагаемого действия простагландинов
(М. К. Алиев и др., 1979)

рекисей, занимающих промежуточное положение в биосинтетической цепи ПГ, под влиянием соответствующих ферментов могут образовываться как классические ПГ серий Е, F, Д и т. п., так и простациклины или тромбоксаны (Griglewski et al., 1972; Johnson et al., 1976; Samuelsson, 1976). Оказывая еще более мощное сосудорасширяющее и антиагрегирующее (в отношении тромбоцитов) действие, простациклин является отечественным антагонистом тромбоксана A_2 , обладающего сосудосуживающим и проагрегационными свойствами. Поэтому, как полагает Х. М. Марков, интерес к этим веществам и другим ПГ, с точки зрения развития гипертонии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, исключительно велик, а значение их, судя по полученным в последние годы данным, трудно переоценить (Warberg, 1981; Pifer et al., 1981).

Здесь уместно также напомнить, что экзогенные ПГ на клеточном уровне воздействуют на аденилатциклазу, ферментную систему, находящуюся в наружной мембране клетки (Н. П. Алексеева, Л. Д. Макоева, 1980; Piccini et al., 1969; Rivkin et al., 1975; Sato et al., 1976). Активизация аденилатциклазы в присутствии ионов магния и марганца приводит к увеличению синтеза циклических АМФ и АТФ. Через циклический АМФ, который является универсальным мессенджером, осуществляются разнообразные процессы жизнедеятельности организма. При введении больших доз ПГ могут наступать изменения функции органов, не соответствующих физиологиче-

ским эффектам. Это может зависеть также от исходного функционального состояния органа, способа введения, дозы (И. С. Ажгихин, 1978). Если вводятся малые дозы ПГЕ (0,1 мкг/кг), у здоровых испытуемых гипотензивный эффект незначительный, и с этой же дозы отмечается увеличение частоты сердечных сокращений, снижение периферической резистентности. При повышении дозы отмечается дальнейшее увеличение ЧСС и снижение артериального давления. ПГЕ₂ оказывает отчетливое действие на сердечно-сосудистую систему при внутримышечном или подкожном введении в дозе 5 мкг (Karim et al., 1971), а при внутривенном введении необходимо 100–150 мкг ПГЕ₂, чтобы снизить артериальное давление в течение 7 минут. ПГ влияют на ритм сердца опосредованно, через рефлекторное возбуждение или угнетение симпатического, либо блуждающего нерва и прямое действие на мозговые центры. Так, ПГЕ₂ и F_{2α} действуют антиаритмически, механизм неизвестен (Н. П. Алексеева, Л. Д. Макоева, 1980).

В нашей стране приоритет в изучении содержания ПГ при заболеваниях внутренних органов принадлежит А. А. Некрасовой (Институт кардиологии им. А. Л. Мясникова). Как в эксперименте на животных, так и у больных с гипертонической болезнью и почечными артериальными гипертониями А. А. Некрасова нашла их заметное уменьшение по сравнению с нормой (Шхвацабая И. К., Некрасова А. А., Чернова Н. А., 1981; Янушевич В., Водяль Б. и др., 1981). В соответствии с работами А. А. Некрасовой и других исследователей следует считать, что при гипертонической болезни и почечных артериальных гипертониях ослабевает (уменьшается) выработка в почках депрессорных, защитных, противогипертонических простагландинов, а также кининов, что может способствовать установлению более высокого артериального давления вследствие «перевеса» действия прессорных веществ. Можно также допустить, что в здоровом организме (в молодом возрасте) нормальный уровень АД обеспечивается, по-видимому, и нормальной выработкой противогипертонических (сосудорасширяющих) простагландинов (Шульцев Г. П., 1983).

В ходе изучения влияния ПГ на сердечно-сосудистую систему было показано, что почечные ПГ оказывают антигипер-

тензивное действие и вазопрессорное, которое реализуется на уровне элементов микроциркуляторного русла (Писарев А. А., 1981; Heinemann, Lee, 1976). Так, сосудосуживающий эффект ПГЕ₂ у свиней и ягнят обусловлен действием на мелкие артерии, тогда как у собак — на пре- и посткапиллярные сосуды (Kadowitz et al., 1976). Полагают, что дилататорное действие ПГ в системе микроциркуляции реализуется на постсинаптическом уровне (Siggins, 1971).

ПГ могут изменять симпатические влияния на сосуды, регулируя высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний и *изменяя* чувствительность гладких мышц сосудов к катехоламинам и ангиотензину II (Kadowitz et al., 1972), а ПГЕ₁ на 47–54% снижает реактивность сосудов к катехоламинам, ангиотензину и вазопрессину (Писарев А. А., 1981). В. В. Ряженков, А. Н. Кудрин (1982) при изучении влияния ПГФ_{2α} на прессорные эффекты ангиотензина II, адреналина показали, что ПГФ_{2α} в дозе 2 мкг/кг снижал АД на $10,2 \pm 1,2\%$, в дозе 1 мкг/кг — на $19,8 \pm 2,6\%$, при этом эффект наступал сразу после введения препарата. ПГФ_{2α} в дозе 10 мкг/кг оказывал двухфазный эффект — сначала снижал АД, а затем его повышал. В настоящее время также установлено, что ПГ активно синтезируются под влиянием стрессовых ситуаций: травмы, гипоксия, стимуляция нервной системы, ишемии (Curtis-Prior, 1976; Giff et al., 1976). И. А. Алилуев, В. Д. Вихряев, Н. С. Зайцева (1983) при изучении содержания ПГ серии В₁, Е₁, F_{2α} в артериальной и коронарной венозной крови у больных ишемической болезнью сердца при индуцировании ишемии миокарда выявили значительное выделение ПГФ_{2α}. Следует заметить, что высвобождение ПГФ_{2α} считается специфическим признаком появления ишемии миокарда (Berger et al., 1977). При этом ПГФ_{2α} высвобождается именно из зоны ишемии (Minkes, Needleman, 1973). Апликация этого ПГ на миокард *увеличивает* выживаемость миокарда, уменьшает высвобождение креатинфосфокиназы и предотвращает выделение лизосомальных гидралаз (Крамер et al., 1976), которые способствуют усилению ишемии. Стабилизируя лизосомальные мембраны, ПГФ_{2α} увеличивает способность клетки выживать в условиях ишемии, и, таким образом, повыше-

ние его содержания является важным ауторегуляторным механизмом.

Другой важный раздел исследований — это изучение центральных и периферических механизмов действия ПГ на сердечно-сосудистую систему. Так, при изучении центрального механизма действия ПГЕ₂ на АД и активность ренина у экспериментальных животных (крыс) и роли симпато-адреналовой системы и вазопрессина в работе Okuno, Lindheimer, Orani (1982) было показано, что ПГЕ₂ при его введении в боковой желудочек мозга в дозе 1 мкг/кг повышал среднее АД с 122 до 153 мм рт. ст., ЧСС с 416 до 499 в минуту и активность ренина плазмы с 3 до 5,8 нг/мл в час. При внутривенном введении ПГЕ₂ не изменял АД и активность ренина плазмы. Авторы полагают, что при внутрижелудочковом введении ПГЕ₂ прессорное действие его обусловлено *повышением* активности симпатической нервной системы и усилением секреции аргинина и вазопрессина в плазме крови. Возникающее при этом повышение активности ренина плазмы носит вторичный характер и связано со стимуляцией β-адренорецепторов, циркулирующих в крови, катехоламинами.

Не меньше внимания уделяется и другим ПГ, в частности ПГА₁ (работы Lee), о целесообразности его применения при лечении гипертонической болезни. Автор при этом полагает, что ПГА₁ является «идеальным» гипотензивным средством, расширяющим периферические сосуды и не изменяющим почечную гемодинамику, а также ПГ серии E₁ и E₂, D₂, F_{2α}, I₂ (Kenney, Perara, 1980; Khan, Malik, 1980; Cohen, 1981; Feuerstein, Kopin, 1981).

В последние десятилетия отчетливо показано, что ПГ могут играть важную роль в пресинаптической регуляции катехоламинов, которые высвобождаются из адренергических нервных окончаний. Было показано, что ПГ серии E угнетают высвобождение норадреналина при его стимуляции из различных изолированных органов (Hedqvist et al., 1969, 1973; Armstrong, 1979), а также угнетение синтеза ПГ веществами с изменением симпатической стимуляции (Samuelsson et al., 1971; Junstad et al., 1972). Показано, что ПГ увеличивают высвобождение катехоламинов (Roberts, Hillier, 1976) или оказывают быстрый потенцирующий эффект на симпатическую

стимуляцию (Malik, Giff, 1975). В работе Feuerstein, Kopin (1981) был выявлен различный механизм действия ПГЕ₂ и ПГІ₂, которые модулируют с симпатическими ответами, первично при этом взаимодействуя с постсинаптическими элементами для ПГЕ₂ при воздействии как на кровеносные сосуды, так и на частоту сердцебиения, а ПГІ₂ воздействует преимущественно на кровеносные сосуды.

Особое значение приобретает изучение различных видов простагландинов на сердечно-сосудистую систему у беременных и рожениц. Это связано прежде всего с часто встречающимися выраженными расстройствами кровообращения у рожениц, поэтому коррекция и поддержание гемодинамики на достаточном уровне являются необходимыми требованиями к используемым в акушерской практике ПГ. В акушерской клинике ИАГ РАМН им. Д. О. Отта были изучены показатели центральной гемодинамики у 120 рожениц в возрасте 18–43 лет без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем (Ланцев Е. А., Абрамченко В. В., Моисеев В. Н., Стома Т. И., 1981; Моисеев В. Н., Ланцев Е. А., Алипов В. И., 1983). Показатели центральной гемодинамики определяли методом интегральной реографии тела (Тищенко М. И., 1973) с применением реографа РГ-1-92, позволяющего с высокой степенью точности и сопоставимости результатов определять объемные показатели кровообращения. Этот метод показал высокую информативность при обследовании беременных женщин (Полонская И. И. и др., 1981).

Исследования производили с определением следующих показателей: частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), коэффициент дыхательных изменений (КДИ) ударного объема сердца, отражающий состояние основных показателей механики дыхания (В. Н. Моисеев, 1980), коэффициент интегральной тоничности (КИТ) как показатель системного артериального тонуса, признаки легочной гипертензии (И. С. Колесников и др., 1981). Для более точной характеристики особенностей кровообращения у беременных и рожениц исследовали показатели центральной гемодинамики у 20 беременных (срок беремен-

ности 38–40 недель) и у 21 роженицы в первом периоде родов во время схваток и интервалах между ними.

Результаты исследований показали, что основные показатели центральной гемодинамики у беременных незначительно отличались от таковых у рожениц. Так, например, УИ составлял соответственно 34 ± 2 и 42 ± 2 мл/м² ($P < 0,05$), СИ — $3,21 \pm 0,16$ и $3,75 \pm 0,18$ л/мин · м² ($P < 0,05$). КИТ превышал норму (норма покоя 73–77) и был равен $80,7 \pm 0,5$ и $79 \pm 0,6$ соответственно.

На высоте схватки уменьшились объемные показатели центральной гемодинамики: УИ снижался до 36 ± 2 мл/л² ($P < 0,05$), СИ — до $3,02 \pm 0,17$ л/мин · м² ($P < 0,05$). СИ изменялся как за счет урежения ЧСС с 91 ± 4 до 84 ± 3 мин⁻¹, так и за счет уменьшения УИ. Во всех наблюдениях отмечались неудовлетворительные условия внешнего дыхания, что, возможно, было связано с высоким стоянием диафрагмы. Так, например, КДИ значительно превышал норму (1,18 — Сеппен М. А., 1973) и составлял у беременных $2,01 \pm 0,13$ ($P < 0,01$), у рожениц $1,69 \pm 0,11$ ($P < 0,05$).

Для женщин с физиологически протекающей беременностью при сроке 39–40 недель беременности были получены следующие показатели (Моисеев В. Н., 1983): УИ составлял 34 ± 2 мл/м², КДИ = $2,01 \pm 0,13$, ЧСС — 89 ± 3 в мин, СИ — $3,21 \pm 0,16$ л/мин · м², КИТ — $80,7 \pm 0,5$. Эти данные согласуются с исследованиями Vorug и соавт. (1961).

У рожениц в первом периоде родов и в интервале между схватками показатели гемодинамики существенно не отличались.

Большое значение приобретает исследование сердечно-сосудистой системы матери и плода при применении простагландинов. Нами (Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Новиков Е. И., 1980) изучено состояние сердечно-сосудистой системы при применении простагландинов E₂, F_{2α} и 15-метил-F_{2α}. У женщин, получавших простагландины E₂, F_{2α} и 15-метил-F_{2α}, проводилось изучение сердечной деятельности объективным методом — кардиотокографией. При этом определялись средняя частота сердцебиения плода, величины внутриминутных колебаний и миокардиального рефлекса и децелераций различного типа. У 60 беременных ПГФ_{2α} приме-

нили в дозе 5 мг внутривенно, капельно. Побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы матери наблюдались у 6 женщин (19%), чувство жара и гиперемии лица — у 1. Значительное снижение артериального давления — на 40 мм рт. ст. — было отмечено у 1 роженицы, учащение частоты сердечных сокращений до 100–110 уд/мин у 4 женщин (13,3%).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у плода в виде тахикардии, умеренно выраженной — до 160 уд/мин, выявлено у 2 (6,6%), брадикардия плода до 100–110 уд/мин была в 6 наблюдениях (10%).

Простагландин E_2 (простин) применялся орально в таблетках, содержащих 0,5 мг действующего вещества. Общее количество вводимого препарата на протяжении суток не превышало 2 мг. При назначении внутрь простина у 5 женщин (16,7%) отмечены побочные явления в виде тахикардии. Одновременно выявлены тошнота, усиление перистальтики кишечника. Нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у внутриутробного плода не выявлено.

С целью подготовки беременных к родам нами разработана оригинальная методика местного применения т. н. вагинальных гелей, когда в задний свод влагалища вводился вагинальный гель. Всего было проведено 62 исследования. При этом у 17 женщин применялся ПГЕ₂ в дозе 2 мг, у 25 женщин ПГФ_{2α} в дозе 15 мг и у 20 женщин 15-метил-ПГФ_{2α} в дозе 750 мкг. Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что местное (вагинальное) применение простагландинов в значительно более высоких дозах, по сравнению с их приемом внутрь или внутривенно, позволяют полностью избежать ряда выраженных побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы женщины и внутриутробного плода.

Эти данные дают основание считать, что местное применение простагландинов является профилактикой ряда нежелательных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы матери и плода, что имеет большое клиническое значение и существенно расширяет сферу применения простагландинов в акушерской и гинекологической практике.

1.6.3. Биохимия и фармакология почечных простагландинов

В последние 10–15 лет появилось много данных о роли простагландинов в физиологии почки. Не исключено обстоятельство: поскольку ПГ синтезируются практически повсюду в организме, по-видимому, для многих органов характерны собственные конечные продукты биосинтеза ПГ. Кроме того, при определенных патологических условиях могут проявиться скрытые в нормальных условиях пути метаболизма эндопероксидов, что может вызывать патофизиологические изменения (Моррисон О. Р., Нидлмэн Ф., 1983). В настоящее время отсутствуют доказательства образования депо ПГ, поэтому высвобождение их во внеклеточную жидкость отражает их синтез *de novo* (Piper, Vane, 1969, 1971). Кроме того, для эндогенного синтеза простагландинов необходимо после стимулирования высвобождение предшественника в виде свободной жирной кислоты (главным образом арахидоновой), при этом большая часть арахидоновой кислоты в ткани почти содержится в фосфолипидной фракции (Morgan et al, 1963; Growshaw, 1973; Muller et al., 1976). О. Р. Моррисон, Ф. Нидлмэн (1983) показали, что последовательность реакций, происходящих при стимуляции гормонами, по-видимому, следующая: активация специфического рецептора на поверхности клетки приводит к активности фосфолипазы A_2 и отщеплению арахидоната от 2-фосфолипида, после чего арахидонат может быть метаболизирован в циклические (простагландины) и нециклические продукты или может вернуться после рециклирования в фосфолипидный пул.

Место синтеза простагландинов — мозговое вещество почек (Hamberg, 1969; Growshaw, 1977), однако некоторые исследователи отметили как место биосинтеза ПГ, также и корковое вещество почек. Исследование Morrison и соавт. (1978), проведенные на кроликах показывают, что корковый слой — главное место синтеза ПГ $_2$. Синтез в коре почек этих сильных сосудодетивных веществ (ПГ $_2$ и тромбоксан A_2), по-видимому, имеет важное значение в модуляции общего и регионарного кровотока, так как резистентные сосуды (афферентные и эфферентные артериолы клубочков расположены в корковом

слое) и 98% почечного кровотока проходят через эту область (Thurau et al., 1964). Таким образом, синтез ПГ в корковом слое почек и вокруг кровеносных сосудов в ответ на гормональную стимуляцию может модулировать местный сосудистый тонус. Существует по крайней мере три различные области почек, в которых может осуществляться биосинтез простагландинов: 1 — клубочек и афферентная артериола (так называемый сосудистый синтез); 2 — собирательные трубки мозгового вещества и 3 — интерстициальные клетки мозгового вещества. Начальная инактивация ПГ катализируется 15-гидрокси-простагландиндегидрогеназой (Anggard, Samuelsson, 1964, 1966; Hamberg et al., 1971).

Интересной стороной в проблеме ПГ является их влияние на тонус и реактивность сосудов почек. Как известно, тонус сосудов почек определяется по взаимодействию между экзогенными (циркулирующими или вводимыми) сосудодилататорными веществами, влиянием автономной нервной системы на резистентные сосуды и биосинтезом и высвобождением эндогенных сосудодилататорных веществ. Отсюда очевидно, что экзогенные ПГ могут вызывать эффекты, сходные с системными эффектами эндогенных ПГ, поэтому необходимо с большой осторожностью подходить к интерпретации данных, получаемых при изучении действия экзогенных ПГ. Это обусловлено, по мнению О. Р. Моррисон, Ф. Нидлмэн (1983), тем, что, во-первых, экзогенные ПГ могут не достигать той концентрации в специфическом локусе активности, если бы они освобождались непосредственно в месте их синтеза. Во-вторых, введение ПГ предполагает, что он является именно тем активным веществом, который ответственен за физиологические изменения, вызываемые эндогенным ПГ. Р. М. Гланц, Б. В. Качаровский, В. Л. Турчин и соавт. (1983) показали возможность экспериментальной терапии острой почечной недостаточности отечественным препаратом — простеноном (ПГЕ₂). Исследователи пришли к выводу, что ПГЕ₂ оказывает избирательное вазодилататорное действие на сосуды коркового и мозгового слоев почки, вследствие чего не только увеличивается суммарный кровоток, но и наблюдается перераспределение его с относительным снижением кортикального. Освобождаясь под влиянием катехоламинов, ПГ являются их

физиологическими антагонистами. Кроме того, ПГ взаимодействуют также с кининовой системой. ПГЕ₂ в дозе 5 мг при внутриаартериальном введении полностью устраняло развитие острой почечной недостаточности, и его можно рекомендовать для применения в клинике. Однако О. Р. Моррисон и соавт. (1983) приводят несколько примеров неправильного предположения, что введение ПГ является зеркальным отражением эндогенного высвобождения его. Например, введение ПГЕ₂ в сосудистое русло почек не оказывает того действия на резистентность сосудов и распределение кровотока, которое наблюдается при введении предшественника ПГ — жирной кислоты (Arendshort et al., 1974; Weber et al., 1976). В то время как арахидоновая кислота, введенная в почку, является сильным стимулятором высвобождения ренина, ПГЕ₂ не оказывает непосредственно этого действия (Weber et al., 1976). Эти наблюдения позволяют предположить, что при модуляции эндогенного синтеза путем введения предшественника ПГ — жирной кислоты, произойдут ингибирование общего синтеза или избирательные изменения путей метаболизма эндопероксида и будут получены более точные данные и более близкие процессы к происходящим в организме. В терапии эта сторона клинического применения ПГ отражена пока недостаточно. Это объясняется, с одной стороны, сложностью выделения и синтеза ПГ различного направленного действия, а с другой, наличием у ПГ, кроме их целенаправленного эффекта, побочных нежелательных влияний. Вместе с тем, учитывая исключительную физиологическую активность ПГ, на них возлагают большую надежду, особенно как средство быстрого и необходимого воздействия на те или иные отклонения в жизненном статусе организма (Г. П. Шульцев, 1983).

Как известно, стимуляция симпатических нервных окончаний или введение норадреналина *увеличивает* выход из различных органов и тканей ПГ, которые в свою очередь *тормозят* выделение норадреналина при стимуляции нервных окончаний, и это зависит от вида ПГ и животного (Malik et al., 1975). В этой связи представляет интерес работа Х. М. Маркова, А. В. Козлова, П. Г. Пинелис (1981), в которой изучено влияние простаглицина, ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} на тонус и реактивность сосудов почек в эксперименте на крысах и кро-

ликаx. Выявлено, что простаглицлин в 5 раз эффективнее, чем ПГЕ₂, влияет на почечные сосуды. Эффект зависел от вида животного — у кролика отмечено снижение почечного перфузионного давления, у крыс — повышение. Введение индометацина, ингибитора синтеза ПГ, в возрастающих дозах постепенно уменьшало вазоконстрикцию, вызванную норадреналином, и добавление ПГЕ₂ восстанавливало прессорную реакцию у гипертензивных крыс, при этом индометацин уменьшал вазоконстрикцию, но значительно меньше, чем у нормотензивных крыс.

При использовании ингибиторов синтеза ПГ было получено много данных о роли эндогенного биосинтеза ПГ в физиологии почек. Так, известно, что некоторые вещества способствуют высвобождению эндогенных ПГ из почек: ангиотензин II (Giff et al., 1970), норадреналин (Needleman et al., 1972), нервная стимуляция (Dunham, Zimmermann, 1970) и ишемия (Giff et al., 1970). Изменение почечной резистентности к этим раздражителям, исключая лишь брадикинин, который уменьшает почечный кровоток, увеличивается после предварительной обработки индометацином, в результате чего предполагают, что в ответ на эти раздражители в основном высвобождается простаглицлин, обладающий сосудорасширяющими свойствами.

Изучено также действие эндогенного биосинтеза ПГ на общий и регионарный кровоток в эксперименте на животных. Данные ряда экспериментов (Swaine et al., 1975; Zins, 1975; Feigen, 1976, и др.) позволяют предполагать, что в покое исходный уровень синтеза ПГ низкий и не принимает большого участия в регуляции резистентности почечных сосудов. Однако при стрессовых состояниях биосинтез ПГ может быть решающим в модуляции резистентности сосудов. Кроме того, Schramm, Carlson (1975) при использовании в эксперименте острой перевязки мочеточника у кошек показали, что эндогенный биосинтез ПГ стимулировался перевязкой мочеточника и резко тормозится в результате сосудосуживающего действия нервной стимуляции и экзогенного норадреналина. Эти эффекты частично устранялись при предварительном введении индометацина. О. Р. Моррисон и соавт. (1983) на основании собственных экспериментальных данных предполагают,

что, если существует эндогенный медиатор сужения сосудов, входящих в клубочек, то его биологическое действие должно превосходить влияние простагландинов, вызывающих расширение сосудов и вырабатываемых в исходных условиях, и этим веществом является простагландин, обладающий сосудосуживающим действием. Авторы считают также: определение выраженного биосинтеза ПГ в корковом веществе почек при экспериментальном гидронефрозе дает возможность предполагать, что простагландины синтезируются местно и действуют как модуляторы местного (системного) сосудистого тонуса. Преходящие изменения биосинтеза ПГ при обструкции мочеточника и выявлении кортикального синтеза тромбксана A_2 предполагают, что высвобождение этого сильного сосудосуживающего вещества может участвовать в циркуляторном регулировании, происходящем при хронической обструкции мочеточника. Это сосудосуживающее действие может обуславливать предклубочковую вазоконстрикцию. Увеличенный кортикальный синтез ПГЕ₂ и выявление биосинтеза тромбксана A_2 в почках с обструкцией мочеточника при исследовании с изотопами указывают, что местом синтеза стимулированного гормонами ПГЕ₂ и тромбксана A_2 являются клубочковая и афферентная артериолы. Синтез этих субстанций может модулировать тонус артериол.

Таким образом, несмотря на утверждение относительно роли эндогенного биосинтеза ПГ, основанное на изучении изолированных перфузируемых органов или на исследовании *in vitro* ферментов, участвующих в модуляции резистентности сосудов почки, при патологических состояниях, может быть предварительным, имеются неоспоримые доказательства того, что эндогенный биосинтез простагландинов в покое и при стимуляции может быть решающим для повышения резистентности сосудов почки при обструкции мочеточника. Значение эндогенного биосинтеза простагландинов для резистентности сосудов почек может быть выяснено достоверно с развитием более избирательно действующих сильных ингибиторов различных путей метаболизма эндопероксида (Моррисон О. Р., Нидлман Ф., 1983; Данн М. Дж., 1983).

Почечные ПГ изучаются в отношении их влияния на экскрецию натрия и воды, систему ренин-ангиотензин, почечный

кровоток и гипертензию. По мнению М. Дж. Данн (1983), значение почечных ПГ как регуляторов экскреции натрия почками не определено. Большинство ПГ, синтезируемых в почках, обладают натрийуретическими свойствами как у человека, так и животных, и наиболее сильное действие оказывают ПГЕ₂ и ПГІ₂, а ПГF_{2α} проявляет свои натрийуретические свойства в дозах, превышающих дозы ПГЕ₂ и ПГІ₂ в 3–5 раз (Fulgraff et al., 1974; Volger, 1978). Натрийуретическое действие ПГ объясняется их сосудорасширяющими свойствами, а также возможным непосредственным действием на мембранный транспорт натрия. ПГЕ₂ обладает свойством непосредственно оказывать ингибирующее действие на канальцевую реабсорбцию натрия.

Изучение в эксперименте изменения натриевого баланса не дало согласующихся между собой результатов, возможно, из-за значительных ограничений методов исследования простагландина и чрезвычайного разнообразия экспериментальных условий на различных видах животных в остром или хроническом эксперименте, различных уровней содержания калия и натрия в пище и др. При использовании второго подхода простагландинциклооксигеназы и измерении экскреции почками натрия еще больше увеличиваются разногласия.

У здоровых людей и у больных с гипертензией не выявлено задержки натрия при приеме индометацина в течение 4 дней в дозе 200 мг в день (Patak et al., 1975). По данным Arisz и соавт. (1976), Donker и соавт. (1976), выявили, что при приеме индометацина по 150 мг в день в течение 3 дней отмечалось уменьшение экскреции почками натрия как у здоровых людей, так и у больных с заболеваниями почек, находящихся на обычной диете или диете с низким содержанием натрия. Однако, по мнению Дж. Данн (1983), все эксперименты с ингибиторами циклооксигеназы имеют с точки зрения теории свой недостаток, так как полученные данные могут быть результатом вторичного действия этих веществ.

При изучении вопроса о взаимосвязи диуретиков, экскреции натрия и простагландинами некоторые исследователи не выявили отрицательного или тормозящего взаимодействия между ингибиторами простагландинциклооксигеназы и вызванного диуретиками натрийуреза (Bailie et al., 1976; Berg,

1977, и др.). Увеличение почечного кровотока сочеталось с увеличением синтеза простагландинов (Scherer et al., 1978) и уменьшалось или угнеталось индометацином (Olsen, 1977). Хотя при внутривенном введении фуросемида увеличивалась экскреция с мочой ПГЕ как у людей с нормальным (Scherer et al., 1978), так и с повышенным артериальным давлением (Abe et al., 1977), увеличение содержания ПГЕ в моче было в 2 раза больше у людей с нормальным артериальным давлением. В настоящее время невозможно отделить действие ингибиторов простагландинциклооксигеназы на почечный кровоток от какого-либо возможного влияния на канальцевую продукцию простагландинов и натрийурез. Возможно, в значительной части антинатрийуретическое действие является вторичным вследствие уменьшения почечного кровотока.

В заключение следует согласиться с мнением М. Дж. Данн (1983), что, несмотря на сильные натрийуретические свойства ПГЕ₂ и ПГІ₂, остается недоказанным, что увеличение почечной продукции простагландинов обуславливает *in vivo* физиологический ответ на натриевую нагрузку. Действительно, некоторые исследователи сообщили об уменьшении экскреции почками ПГЕ₂, в то время как содержание натрия в моче увеличивается. Ингибирование циклооксигеназы жирных кислот ацетилсалициловой кислотой, индометацином имеют различный эффект на экскрецию натрия и ответ на нагрузку изотоническим раствором хлорида натрия. Однако эти вещества оказывают довольно сходное антагонистическое действие на вызванный диуретиками натрийурез.

Кроме того, многие исследователи считают, что простагландины участвуют в физиологических процессах, происходящих в мозговом веществе почек, особенно в реабсорбции воды под контролем антидиуретического гормона. Существенно отметить взаимодействие между простагландинами и вазопрессинном. Почечные простагландины, особенно ПГЕ, участвуют в отрицательной обратной связи, регулируя действие вазопрессина на собирательные каналы. Показано, что синтез простагландинов увеличивался при действии вазопрессина (Zusman et al., 1977). В настоящее время имеется следующее понимание взаимодействия воды в собирательных каналах млекопитающих. При активации фосфолипазы

вазопрессинном высвобождается арахидоновая кислота, что увеличивает содержание ПГЕ. ПГЕ₂ действует как тормозящий модулятор вазопрессина на уровне аденилатциклазного рецептора. Блокада биосинтеза ПГЕ₂ увеличивает действие вазопрессина на выработку цАМФ и, таким образом, увеличивает реабсорбцию воды. Действие ПГЕ₂ наиболее важно при низких концентрациях вазопрессина; максимальные концентрации вазопрессина в значительной степени теряют свое действие вследствие простагландиновой обратной отрицательной связи.

Проведена также большая исследовательская работа о взаимодействии между системой ренин-ангиотензин и почечным синтезом простагландинов, и имеются убедительные доказательства, что эти биологические системы физиологически взаимодействуют как в норме, так и при патологических состояниях. Показано прямое стимулирующее действие ангиотензина II на продукцию простагландинов (Dannon et al., 1977; Alexandre, Gimbrone, 1977). Кроме сосудосуживающего и непосредственного действия на мембранную фосфолипазу ангиотензин II вызывает изменения системы калликреин-кинин, которая может увеличивать синтез простагландинов почками (Nasjletti et al., 1976). Это увеличение выработки почками простагландинов системой калликреин-кинины, очевидно, обусловлено активированием мембранной фосфолипазы и деацилирования фосфолипидов в арахидоновую кислоту (Zusman et al., 1977). В то же время физиологическое значение этих путей неизвестно.

Достигнуты значительные результаты в изучении роли простагландинов в контроле высвобождения ренина. ПГ и их предшественники являются сильными стимуляторами высвобождения ренина. Об этом свидетельствуют ряд работ, освещающих действие индометацина и других ингибиторов циклооксигеназы, которые подтвердили значение ПГ в контроле за синтезом и высвобождением ренина. Эти ингибиторы уменьшают исходную и стимулированную активность ренина в плазме у человека (Donker et al., 1976; Speckart et al., 1977; Tan, Mulrow, 1977). При этом снижение активности ренина в плазме наиболее заметно, когда индометацин вводят после активации синтеза ренина. Однако М. Дж. Данн (1983) указыва-

ет, что остается неясным, почему большинство почечных ПГ оказывают положительное, а не отрицательное действие на синтез ренина в почках. Некоторые важные регуляторные процессы должны действовать для того, чтобы прервать этот цикл, так как системы эти не могут постоянно самоусиливаться.

В заключение следует сделать вывод, что системы ренин-ангиотензин, калликреин-кинины и синтез ПГ в почках взаимосвязаны. Простагландины, обладающие сосудорасширяющим действием, уменьшают сосудосуживающий эффект ангиотензина II. Брадикинин частично оказывает свое влияние путем стимуляции синтеза простагландинов. ПГ₁ и ПГЕ₂ стимулируют продукцию ренина почками, и гиперренинемия у человека часто может способствовать увеличению синтеза ПГЕ₂ в почках. Индометацин и другие ингибиторы значительно уменьшают высвобождение ренина почками и активность его в плазме.

Возможная роль почечных ПГ как причины или компенсаторного ответа на развитие гипертензии привлекают пристальное внимание ученых. Особое внимание привлекает действие ПГ и тромбоксана, которые могут изменять уровень артериального давления. Эти действия включают расширение сосудов (ПГЕ₂, ПГД₂ и ПГ₁), сужение их (ПГФ_{2α}, тромбоксана А₂), натрийурез (ПГЕ₂ и РГ₁), стимуляцию активности ренина (ПГЕ₂ и эндопероксиды) и торможение адренергической трансмиссии (ПГЕ₂).

При обсуждении гипотензивного или гипертензивного действия почечных ПГ необходимо иметь в виду, что эти действия вряд ли происходят вне почек. Поскольку в легких разрушаются ПГЕ₂ и ПГФ_{2α}, простагландины, содержащиеся в венозной крови почек, редко попадают в артериальную кровь. ПГ₁ представляет в этом отношении исключение, так как он в минимальном количестве разрушается после однократного прохождения через легкие (Gerkins et al., 1978; Spannhake et al., 1978). Таким образом, ПГ₁, вводимый внутривенно, оказывает в 10 раз более сильное действие как вазодепрессор, чем ПГЕ₂ (Armstrong et al., 1978; Fitzpatrick et al., 1978).

В связи с этим кажется более логичным искать местное внутрипочечное действие, которое может регулировать уровень артериального давления (Giff, Vane, 1975).

Большое значение имеет снижение синтеза ПГЕ в почках при гипертензии. В связи с тем, что большинство ПГ обладают сосудосуживающими свойствами, некоторые из гипотез ранее предполагали, что дефицит ПГ в почках является причиной гипертензии (Lee et al., 1971). Если почечные ПГ участвуют первично или вторично в развитии различных вариантов гипертензии, то ингибиторы простагландинсинтетазы могут повышать или снижать повышенное артериальное давление. Большинство исследований выявило умеренное прессорное действие индометацина. При блокаде циклооксигеназы вазопрессорного эффекта не наблюдали. Индометацин и сходные вещества, которые вводились однократно и внутривенно, повышали кровяное давление у кроликов с нормотензией (Davis, Horton, 1972; Larsson, Anggard, 1973) и гипертензией (Romero, Strong, 1977). У человека индометацин в дозе 150 мг в день через 3 дня повышал среднее АД на 5 мм рт. ст. как у здоровых, так и больных с гипертензией (Pakat et al., 1975). Индометацин, введенный в дозе 25 мг внутривенно 12 здоровым испытуемым, повышал среднее АД на 10 мм рт. ст. в течение 10 мин (Wennmalm, 1978). Степень прессорного ответа после введения индометацина должна зависеть от степени первоначального сужения сосудов, обусловленного ангиотензином II или альфа-адренергической нервной системой. Торможение синтеза ПГ в сосудах и почках при компенсаторном увеличении их для уменьшения сужения сосудов должно повышать АД. Эта гипотеза, по мнению Dunn (1983), подтверждается тем, что индометацин потенцирует кривую прессорного ответа на ангиотензин у здоровых испытуемых (Negus, Tannen, Dunn, 1976). Это обусловлено тем, что ангиотензин II стимулирует образование ПГ в сосудах (Gimborne, Alexander, 1975) и почках (Giff et al., 1970; Dunn et al., 1978), участвующих в свою очередь в уменьшении сужения сосудов, действуя через обратную связь (Dunn et al., 1978, 1983). По мнению Мицелл Дж. Данн (1983), невозможно предположить какую-нибудь универсальную гипотезу о почечных простагладинах и экспериментальной или клинической гипертензии. У различных видов животных при использовании различных экспериментальных моделей, несомненно, возникают различные ответы. При некоторых экспериментальных моделях отмечаются

увеличение почечного синтеза и уменьшение разрушения сосудорасширяющих простагландинов в ответ на повышение АД. При использовании других экспериментальных моделей получают противоположные изменения. Клинические исследования эссенциальной гипертензии у человека выявили уменьшенные концентрации ПГЕ в моче. Значение этого наблюдения неизвестно.

1.6.4. Простагландины в нейрогуморальной регуляции функций органов пищеварения

Значительное развитие получили работы, в которых изучаются вопросы регуляции простагландинами функций органов пищеварения. Не подлежит сомнению их основная роль в осуществлении моторной и секреторной активности пищеварительного тракта, функции печени, желчеотделения. Одной из характерных черт действия простагландинов является их высокая избирательность в отношении моторной активности пищеварительного тракта. Так, ПГ группы Е расслабляют циркулярные волокна гладких мышц желудочно-кишечного тракта, тогда как ПГ группы F их сокращают, ПГ группы А воздействуют менее активно на мускулатуру желудочно-кишечного тракта. Установлено, что ПГ типа E_1 и E_2 и $F_{1\alpha}$ и $F_{2\alpha}$ определяются обычно в концентрации порядка 1 нг/г свежей ткани пищеварительного тракта человека и животных. В работе В. И. Мосина, В. В. Павленко (1982) производилось определение ПГ радиоиммунологическим методом в крови и слизистой оболочке желудка. В экспериментальных работах Robert и соавт. (1968, 1976), Cheung (1981) было установлено, что экзогенные ПГ предохраняют слизистую желудка от возможного повреждения путем угнетения желудочной секреции. Рядом авторов установлено наличие ПГ типа Е и F в слизистой оболочке пищевода. ПГЕ₂ при приеме внутрь в дозе 1 мг дает отчетливое увеличение тонуса нижнего сфинктера пищевода, что может найти применение при лечении больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Изучено также локальное распределение ПГ в желудке человека и некоторых животных (Bennett et al., 1968, 1973;

Knapp et al., 1978). Изучено влияние ПГЕ₁ и ПГЕ₂ на сократительную активность различных отделов желудка. Было также изучено воздействие ПГ на моторную активность тонкого кишечника. Е. Н. Кочина, А. С. Степенко (1981) изучили воздействие интрадуоденального способа введения простаина Е₂ в дозе 1 мг на моторную активность двенадцатиперстной кишки у 17 больных язвенной болезнью. Отмечено у 15 из 17 больных ингибирование двигательной активности двенадцатиперстной кишки. Подавление двигательной активности двенадцатиперстной кишки авторы объясняют непосредственным релаксирующим влиянием простаина Е₂ на циркулярную мускулатуру двенадцатиперстной кишки при интрадуоденальном способе его введения.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что простин Е₂ в дозе 1 мг при однократном оральном введении повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, увеличивает двигательную активность желудка и сигмовидной кишки. Интрадуоденальное введение препарата сопровождается отчетливым ингибированием двигательной активности двенадцатиперстной кишки.

При изучении механизма действия ПГ на гладкую мускулатуру пищеварительного тракта не исключена вероятность прямого действия ПГ на мышечную ткань, а также оно может быть опосредовано и нервным механизмом. Однако точный механизм действия ПГ на гладкую мускулатуру пищеварительного тракта пока не установлен. Очевидно, определенную роль играют ионы Са²⁺, тиоловые группы, ионная проницаемость мембраны, перемещение ионов натрия. Не исключается действие ПГ на циклические нуклеотиды и изменение внутриклеточного уровня цАМФ.

Изучалось воздействие натуральных ПГ на секрецию желудка. Е. Н. Кочиной и соавт. (1977) в эксперименте изучалось влияние ПГЕ₂ на кислотовыделительную функцию желудка. Результаты исследований на крысах показали, что подкожные инъекции ПГЕ₂ в дозе 1620 мкг/кг приводят к отчетливому ингибированию показателей кислотовыделительной функции желудка. Степень снижения секреторной функции зависит от использованной дозы препарата. У человека внутривенное введение ПГ, как правило, сопровождается

снижением кислотной продукции, а при оральном применении ПГ результаты были малоэффективными (Karim, 1973; Johansson et al., 1980). Е. Н. Кочина и соавт. (1977) при внутривенном введении простаина E_2 в дозе 1 мг отметили некоторое стимулирующее влияние на базальную желудочковую секрецию. Результаты исследований также показали, что простин E_2 потенцирует действие гистамина на секрецию желудочного сока: объем желудочного сока при введении одного лишь гистамина увеличивался на 30,9%, а при сочетанном введении гистамина и простаина — на 66,41%. Механизм наблюдаемых изменений не совсем ясен. Известно, что эффект ПГ во многом зависит от пути введения препаратов. Е. Н. Кочина и соавт. (1977) полагают, что полученные результаты при оральном введении простаина E_2 можно объяснить увеличением кровотока в слизистой оболочке желудка под влиянием аппликации препарата, в результате чего происходит экссудация жидкости из капилляров в просвет желудка, увеличивая объем желудочного содержимого.

В настоящее время созданы синтетические аналоги ПГ, которые оказывают выраженное влияние — антисекреторное и противоязвенное действие на слизистую оболочку желудка. К тому же эти ПГ лишены многих побочных эффектов, свойственных препаратам натурального ряда.

Е. Н. Кочина (1983) считает, что механизм антисекреторного действия ПГ во многом не ясен, а результаты экспериментальных исследований — противоречивы. Выявлено воздействие ПГ на кровоснабжение желудка за счет вазоактивных свойств этих соединений. Возникла гипотеза о возможной связи угнетения желудочковой секреции с уменьшением кровотока слизистой оболочки на фоне введения ПГ. При этом центральное место в механизме антисекреторного действия ПГ, по мнению Kimberg (1974), принадлежит системе аденилатциклазы-цАМФ, связанной с секретирующими клетками желудка. Не исключается роль циклических нуклеотидов в регуляции секреторной деятельности желудка, и показана роль ПГ и их действие на циклические нуклеотиды. В работе Г. И. Дорофеева и соавт. (1978) показано, что синтетический аналог ПГ E_2 в дозе 150 мкг/кг снижал цАМФ в ткани слизистой оболочки желудка на 48% и в желудочном соке на 62%. Эти данные под-

держивают гипотезу об участии циклических нуклеотидов в механизмах антисекреторного действия ПГ у человека.

Одной из важных сторон действия ПГ является их противовоспалительный эффект (Robert et al., 1968, 1971). Дальнейшие исследования показали, что ПГЕ₂ и ЕGF_{2α} (последний, правда, в меньшей степени) оказывают протективный эффект на слизистую оболочку желудка крыс с изъязвлениями, индуцированными методом стресса. Предварительное введение животным ингибитора синтеза ПГ-индометацина увеличивало тяжесть язвенного поражения желудка (Usardi et al., 1974). Высокий эффект ПГ отмечен и при применении у людей (Fung et al., 1974; Gibinski et al., 1976; Johanson et al., 1980). Однако механизм противовоспалительного действия ПГЕ₂ нуждается в дальнейшем изучении.

В настоящее время разработаны селективные антагонисты ПГ. Различное действие одного и того же ПГ и различная эффективность ПГ типа Е и F на одну и ту же ткань позволили предположить наличие специфических рецепторов на уровне клеточной мембраны (Bennett, Flesher, 1970). В настоящее время открыто 5 селективных антагонистов ПГ: 1) 7-окси-13-простаноевая кислота, которая угнетает контрактильный эффект ПГЕ₁ на изолированную мышцу кишечника; 2) С-19-220 — угнетает сокращение гладкой мускулатуры кишечника, индуцированное ПГЕ₁ и ПГЕ₂; 3) РРР-фосфатполифлоретина — производное хлоридзина — является также избирательным антагонистом ПГЕ₂ и F_{2α}; 4) С-26100 — схож с препаратом РРР; 5) лоперамид — препарат, предупреждающий у здоровых добровольцев и беременных женщин развитие диареи, индуцированной введением ПГ. Кроме того, лоперамид блокирует активность гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, стимулированной в эксперименте на животных ПГ, ацетилхолином, гистамином (Karim, Adaihan, 1977). Е. Н. Кочина (1983) полагает, что открытие селективных антагонистов создает перспективу для целенаправленного их использования в тех случаях, когда те или иные эффекты, обусловленные действием простагландинов, нуждаются в коррекции.

Ингибиторы и стимуляторы синтеза ПГ при их воздействии на желудочно-кишечный тракт показали, что, например,

индометацин прогрессивно уменьшает выход ПГ, а дексаметазон слабо угнетает синтез ПГ.

Печень играет важную роль в метаболизме ПГ. Однако действие ПГ на различные стороны обмена веществ в печени изучены недостаточно. Данные относительно влияния ПГ на обмен глюкозы также противоречивы. Некоторые авторы отметили гипергликемию, другие — отсутствие указанного эффекта при применении ПГЕ₁. Е. Н. Кочина и соавт. (1981) показали, что интрадуоденальное введение простаина Е₂ в дозе 1 мг оказывает выраженный холецистокинетический и холеретический эффект. Оральное введение препарата в дозе 0,5 и 1 мг вызывает менее выраженное сокращение желчного пузыря. Холецистокинетическое и холеретическое действие препарата сочетается с ингибированием моторной активности двенадцатиперстной кишки. Результаты проведенных исследований открывают перспективы клинического использования ПГ в качестве новых средств, активно воздействующих на систему желчевыделения.

Таким образом, экспериментальные и клинические данные указывают, что натуральные ПГ, особенно группы Е, обладают мощным антисекреторным и противоязвенным действием. В то же время использование этих препаратов в гастроэнтерологии затруднено из-за быстрого их катаболизма в легких, печени, почках при внутривенном введении, а также быстрой инактивации их простагландин-15-ОН-дегидрогеназой при оральном использовании. Кроме того, натуральные ПГ оказывают ряд побочных эффектов на другие органы и системы. Е. Н. Кочина (1983) считает, что создание метилированных аналогов, имеющих ряд преимуществ перед натуральными ПГ, создает перспективу их применения в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Положительными свойствами этих препаратов являются возможность их орального употребления, так как они не подлежат ингибирующему воздействию простагландин-15-ОН-дегидрогеназы, меньшая их дозировка в микрограммах, более целенаправленное и пролонгированное действие с меньшей степенью побочных эффектов на другие органы и системы, а также более мощный антисекреторный и антиязвенный эффект, в 50–100 раз

превышающий таковые при использовании натуральных простагландинов.

Все изученные ПГ оказывают также действие на водно-электролитный обмен, усиливая ионный поток через эпителиальные мембраны. ПГ оказывают также воздействие на бронхи, трахею и гладкие мышцы. Так, ПГ серии F вызывает сокращение, а ПГ серии E — расслабление мышц бронхов и трахеи как у животных, так и у человека. ПГЕ₁ и ПГЕ₂ являются сильными бронходилататорами при применении их в виде аэрозолей у людей, страдающих бронхоспазмами. В противоположность этому ПГF_{2α} вызывает интенсивное сокращение бронхов и бронхоспазм.

1.6.5. Простациклин

В 1976–1977 гг. английские ученые Moncada, Vane, Bunting сообщили о том, что из циклической перекиси арахидоновой кислоты в стенке сосудов синтезируется вещество, предупреждающее образование тромбов, — простациклин (ПГI₂). В 1975 г. шведский ученый Samuelsson и соавт. показали, что из арахидоновой кислоты в организме образуется также *тромбоксан* A₂ (T × A₂), который очень быстро переходит в малоактивный тромбоксан B₂. Эти соединения представляют особый интерес, так как обладают избирательностью действия на сердечно-сосудистую систему и агрегацию тромбоцитов и по активности превосходят ранее известные ПГ (К. М. Лакин, В. П. Балуда, В. А. Макаров, 1982; Samuelsson et al., 1978; Vane, 1978; Sun, Taylor, 1981; Adolf, Bonta, 1982, и др.).

Тромбоксан A₂ — значительна его роль в патогенезе заболеваний, таких как атеросклероз, тромбоэмболия, некоторые формы стенокардии, инфаркт миокарда, бронхиальная астма. Ш. И. Исмаилов, А. В. Вальдман (1981) полагают, что было бы неправильным связывать весь генез указанных заболеваний только с нарушением нормального метаболизма арахидоновой кислоты. Очевидно, на фоне уже имеющихся повреждений (нарушений) образование чрезмерного количества T × A₂ может усугублять течение болезни, или все эти нарушения протекают параллельно.

Простаглицин (ПГ_2) по антиагрегационной активности не имеет себе равных среди ПГ, оказывает более выраженное коронарорасширяющее и гипотензивное действие по сравнению с ПГ группы Е. Нарушение нормального баланса в биосинтезе ПГ_2 и $\text{T} \times \text{A}_2$ может быть причиной тромбоэмболий, гипертонии и др. заболеваний.

В 1979 г. ученые обнаружили, что в лейкоцитах арахидоновая кислота превращается не только в известные ПГ, но и в несколько видов т. н. лейкотриенов, которые обладают высокой активностью и ответственны за развитие проявлений бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний (Х. М. Марков, 1982, и др.).

Итак, совершенно очевидно, что ПГ являются сильнодействующими, широко распространенными веществами, активными, в первую очередь, в местах их биосинтеза. Однако остается еще неясным, вызывает ли недостаточность ПГ дополнительные вредные последствия, и не может ли эндогенная сверхпродукция ПГ играть роль этиологических факторов в различных заболеваниях. Вариабельность картины действия различных ПГ позволяет считать, что в тканях-мишенях имеется не один-единственный рецептор, а несколько. Кроме того, различия в характере действия ПГ свидетельствуют о том, что даже небольшие структурные изменения могут иметь большое значение и обуславливать силу и характер ответной реакции.

Глава II

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ И НАЧАВШИХСЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

2.1. К ОБОСНОВАНИЮ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Началом современной эры фармакологии нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) можно считать 1971 год, когда появилось первое сообщение об ингибировании ацетилсалициловой кислотой циклооксигеназы — фермента, катализирующего превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот (в том числе арахидоновой) в простагландины, а также другие эйкозаноиды — тромбоксаны и простациклин.

Новейшие данные свидетельствуют, что НПВС не только угнетают циклооксигеназный метаболизм арахидоновой кислоты, но и активно влияют на синтез ПГ, связанный с мобилизацией Ca^{2+} в гладких мышцах. Существенно отметить, что и противовоспалительный эффект глюкокортикоидов и их синтетических аналогов объясняется уменьшением ими образования эйкозаноидов вследствие воздействия на фосфолипазу A_2 — фермент, катализирующий высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран. Предполагается, что эффект этот может быть опосредован через макромолекулярные ингибиторы фосфолипазы A_2 — липокортины (Б. М. Клебанов, 1992).

Фармакологические воздействия на различные ферментные системы, участвующие в превращении арахидоновой кислоты, наряду с угнетением синтеза ПГЕ и F, изменяют образование и других ее метаболитов — тромбоксанов и простаглицина. Кортикостероиды реализуют этот эффект на уровне фосфолипазы A₂, а НПВС — тормозя активность циклооксигеназы.

В то же время НПВС в больших дозах могут угнетать синтез другого метаболита арахидоновой кислоты — простаглицина, оказывающего антиагрегационное действие.

Б. М. Клебанов (1992) полагает, что восстановление с помощью НПВС гомеостатического баланса между тромбксан- и простаглицин-генерирующими системами значительно расширяет возможность фармакологической регуляции не только гемостаза при лечении тромбоэмболических заболеваний и нарушений микроциркуляции, но и функциональных состояний различных органов и систем при воспалении. Вот уже почти 100 лет ацетилсалициловая кислота (аспирин) остается наиболее широко применяемым во всем мире лекарством, и с каждым годом открываются все новые области его применения. Наряду с использованием в качестве анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего средства препарат применяется для предупреждения тромбозов при инфаркте миокарда, инсульте, приступах стенокардии, тромбоэмболическом синдроме. Было установлено угнетающее действие аспирина на синтез тромбксана A₂ и ПГГ₂-веществ, участвующий в тромбообразовании. Установлен молекулярный механизм действия ацетилсалициловой кислоты на синтез ПГ. Имеются данные о благоприятном действии препарата при диабете беременных, задержке развития плода вследствие патологии плаценты и других акушерских осложнениях.

Согласно современной концепции, активизирующим фактором при наступлении родов является повышенный синтез ПГ в децидуальной оболочке и миометрии. В настоящее время в ряде работ рассмотрены теоретические и практические аспекты использования ингибиторов простаглицинсинтетазы для предупреждения преждевременных родов. Учитывая данные о роли ПГ в активации сократительной деятельности миометрия при родах, а также при спонтанных и вызванных абортах, использование НПВС в качестве токолитических

средств представляется вполне рациональным. Доказана способность подобных препаратов, в частности ацетилсалициловой кислоты и индометацина, пролонгировать беременность, подавлять сократительную активность миометрия, а также предупреждать преждевременные роды.

Важна своевременная диагностика преждевременных родов в связи с применением НПВС в акушерской практике, что позволит разработать оптимальные дозы, способ введения препарата, длительность его применения.

2.2. ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Клиника преждевременных родов

Преждевременные роды подразделяются на угрожающие, начинающиеся и начавшиеся.

Охрана здоровья плода и ребенка является одной из важнейших проблем здравоохранения, имеющей государственное значение. При этом значительный удельный вес в развитии перинатальной патологии имеют различные заболевания женщины и нарушения нормального течения родов и беременности. Одной из частых причин, приводящих к патологии и смертности в перинатальном периоде, являются преждевременные роды. Выяснение причин недонашивания беременности и разработки рациональных методов его профилактики и лечения имеют большое научное и практическое значение.

Частота преждевременного прерывания беременности колеблется в пределах от 10 до 25% всех беременностей, из этого числа примерно около половины составляют преждевременные роды. Важно подчеркнуть, что в 2/3 случаев причина повторных выкидышей остается неизвестной.

В настоящее время, согласно решению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), термин «преждевременные роды» употребляется для определения всех родов, происходящих ранее 37-й недели беременности, т. е. менее 37 полных недель (или менее 259 дней), если считать от первого дня последнего нормального менструального цикла. Таким образом, под преждевременными родами понимают прерывание беременности от 28 до менее 37 полных недель (259 дней), когда

рождается недоношенный ребенок массой от 1000 до 2500 г и ростом (длиною) меньше 45–47 см.

В настоящее время рекомендуется термин «низкая масса тела при рождении», применяемый ко всем новорожденным, родившимся с массой тела менее 2500 г. Термин «преждевременный» относится только к самому сроку родов и не учитывает массы тела ребенка при рождении.

Особое внимание должно быть обращено на раннюю диагностику угрозы прерывания беременности, а такая диагностика, по нашим данным, остается запоздалой в настоящее время у 80% беременных, поэтому терапия, направленная на предупреждение и лечение преждевременных родов, не может быть эффективной.

О степени угрозы можно судить по субъективным жалобам женщин, по кольпоцитологическим гормональным изменениям, по изменениям сократительной активности миометрия, регистрируемым пальпаторно и методом наружной гистерографии, по данным наружного и внутреннего исследования, УЗИ.

Угрозу прерывания можно диагностировать по ряду признаков: боли внизу живота и в пояснице тянущего, ноющего или схваткообразного характера при условии, что схватки возникают реже, чем через 10–15 мин и продолжительность их менее 20 с; повышение возбудимости и тонуса матки, кровянистые и сукровичные выделения из половых путей, изменения со стороны шейки матки, а именно укорочение и размягчение ее, проходимость цервикального канала для исследующего пальца, низкое расположение предлежащей части плода по отношению к выходу в малый таз.

Начавшаяся родовая деятельность диагностируется по схваткообразным болям внизу живота — при условии, что схватки возникают чаще, чем через 10 мин, а продолжительность их более 30 с. Шейка при этом резко укорочена или сглажена, раскрытие маточного зева 1 см и более. Предлежащая часть расположена низко или прижата ко входу в малый таз, часто имеются сукровичные выделения из половых путей.

Беременные также должны быть инструктированы врачом или акушеркой относительно ранних признаков угрозы прерывания беременности: наличие сокращений матки при самопа-

льпации утром и вечером, легких болей внизу живота, иногда напряжений матки, напоминающих менструальноподобные, приводящих к чувству дискомфорта, легких болей в области лона и появление незначительных выделений из половых путей.

В связи с этим рекомендуется для профилактики и своевременной диагностики преждевременных родов у беременных групп высокого риска по невынашиванию беременности:

1. Внутреннее исследование в сроки беременности между 26–30 неделями беременности для определения риска преждевременных родов, до 34 недель беременности, т. е. в ранние сроки III триместра беременности.

2. У большинства беременных преждевременные роды чаще всего наблюдаются при наличии 3 признаков:

- а) раскрытие внутреннего зева до 1 см;
- 2) длина цервикального канала менее 1 см;
- 3) наличие болезненных маточных сокращений.

Для выявления степени угрозы прерывания беременности нами разработан модифицированный индекс Цана–Трощинского–Баумгартена. Этот индекс включает следующие признаки:

— сокращения матки (регулярные — 2 балла, нерегулярные — 1 балл; повышенная возбудимость матки, сопровождающаяся ноющими болями внизу живота и в пояснице — 0,5 балла);

— кровяные выделения из половых путей (скудные — 1 балл, более обильные — 2 балла);

— изменения со стороны шейки матки — укорочения шейки матки до 2–1,5 см и проходимость цервикального канала для 1 пальца (0,5 балла); укорочение шейки матки до 1 см при проходимости цервикального канала для 1,5 «поперечных пальцев»; сглаживание шейки матки и раскрытие шейки матки на 1 см (1 балл), на 2 см (2 балла), на 3 см (3 балла) и так далее.

Для количественного определения степени угрозы прерывания беременности рекомендуется использовать модифицированный индекс Цана–Трощинского:

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Степень угрозы	Баллы
Сокращение матки	
До 6 раз в день	0
От 7 до 20 раз в день	1
От 1 до 4 раз в день	2
Через 10 мин и чаще	3
Влагалищное исследование	
<i>Шейка:</i>	
по консистенции плотная	0
размягчена по периферии	1
размягчена полностью	2
сохранена, длина 3 см	0
сохранена, длина 2 см	1
сохранена, длина 1 см	2
полностью сглажена, 0 см	3
<i>Наружный зев:</i>	
закрыт	0
раскрыт на 1 см	1
раскрыт на 2 см	2
раскрыт на 3 см	3
<i>Внутренний зев:</i>	
закрыт	0
раскрыт на 1 см	1
раскрыт на 2 см	2
раскрыт на 3 см	3
Наличие сукровичных выделений	1

Таким образом, степень угрозы прерывания беременности по модифицированному индексу Баумгартена колеблется от 1 до 5 баллов, а по модифицированному показателю Цана—Трощинского — от 1 до 13 баллов.

Люминесцентная кольпоцитологическая классификация преждевременных родов

Рекомендуется исследование нативных влагалищных мазков, взятых из бокового свода влагалища и высушенных на воздухе, производить на микроскопе МБИ-3 при 100-кратном

увеличении с использованием флюорохрома акридин оранжевый.

Оценку мазка при сроках до 36 нед беременности рекомендуется проводить по классификации Шмитта, по которой реакция 1 свидетельствует о резкой эстрогенной недостаточности, реакция 2 — об умеренной эстрогенной недостаточности, реакция 3 — об умеренном эстрогенном влиянии, реакция 4 — о резком эстрогенном влиянии.

Исследование влагалищных мазков, проведенное у 300 здоровых женщин при сроке беременности 28–36 нед, выявило реакцию 2, что рекомендуется принять за норму при данном сроке беременности. Критерием благополучия в данной группе служит отсутствие признаков угрозы прерывания беременности.

При угрожающих преждевременных родах было произведено люминесцентное кольпоцитологическое исследование у 9500 женщин.

У 85% беременных были установлены 3-я и 4-я реакции влагалищного мазка, указывающие на повышенный уровень эстрогенов. У 15% беременных были обнаружены симптомы дегенерации плоского эпителия, свидетельствующие о снижении уровня эстрогенов. Рекомендуется учитывать, что для дегенерации плоского эпителия при люминесцентном кольпоцитологическом исследовании характерны следующие морфологические изменения: расплывчатость контуров клеток, выход ядер за пределы цитоплазмы, образование гомогенных клеточных комплексов, лейкоцитарная инфильтрация внутренних комплексов, отсутствие воспалительных клеточных изменений.

С учетом результатов кольпоцитологических исследований в зависимости от степени выраженности гормональных нарушений рекомендуется следующая классификация угрозы прерывания беременности по данным кольпоцитологии:

1. Слабая степень гиперэстрогении (62%).
2. Умеренная степень гиперэстрогении (27%).
3. Резкая степень гиперэстрогении (11%).

При гипоестрогенной форме угрозы прерывания беременности:

1. Слабая степень угрозы (78%).
2. Умеренная степень угрозы (16%).

3. Резкая степень угрозы (6%).

Таким образом, у 15% беременных с угрозой прерывания беременности обнаруживаются дегенеративные признаки и изменения плоского эпителия как признак гипоэстрогении, отражающий фетоплацентарную недостаточность.

Изучение кольпоцитогамм люминесцентным методом при преждевременных родах позволяет использовать важный диагностический тест — *дегенерацию плоского эпителия*, свидетельствующую о снижении инкреторной функции плаценты и развития фетоплацентарной недостаточности.

Кардиоотокография

Рекомендуется учитывать, что при ранних сроках угрожающих родов тахикардию у плода до 180 уд/мин следует считать как признак незрелости органов и систем плода, а не как гипоксию плода (26–32 нед беременности). Симптомы нарушения жизнедеятельности плода коррелируются с данными определения окситоциназы.

Активность окситоциназы в сыворотке крови

Следует активность окситоциназы в сыворотке крови определять по методу Турри и соавт. в модификации Бабуна и соавт. Рекомендуется учитывать, что у 120 беременных с угрозой прерывания беременности с 16 до 36 нед беременности уровень активности окситоциназы достоверно ниже по сравнению с физиологически протекающей беременностью в эти сроки беременности (16–32 недели беременности). На более поздних сроках беременности, т. е. на 33–36 нед беременности, это различие было менее выраженным и недостоверным. При сочетании угрозы прерывания беременности и гипотрофии плода показатели активности окситоциназы были наиболее низкими.

Рекомендуется также учитывать, что, наряду с понижением активности окситоциназы, при угрожающих родах может иметь место и повышение активности окситоциназы. В этих случаях дети рождались преждевременно, на 35–36 нед беременности, с признаками выраженной гипоксии.

Таким образом, уровень активности окситоциназы в сыворотке крови связан с функциональным состоянием плаценты, и поэтому определение активности окситоциназы может быть использовано в качестве дополнительного функционального теста для диагноза и прогноза нарушений, которые могут возникнуть при функциональной неполноценности плаценты при преждевременных родах.

Таким образом, уровень окситоциназы в сыворотке крови может использоваться как показатель плацентарной функции и состояния плода при преждевременных родах, ибо известно, что плацента является местом образования при беременности специфической сывороточной окситоциназы. Доказано, что этот фермент локализуется в синцитиальных клетках плаценты и секретирует во внутриворсинчатое пространство.

Линейный подъем активности окситоциназы является характерным для физиологически протекающей беременности. Отклонение от нормального хода кривой, как в сторону снижения, так и повышения, характеризует функциональную недостаточность плаценты.

Таким образом, выявление динамики активности этого фермента рекомендуется использовать как наиболее информативный тест для оценки функционального состояния плаценты при угрожающих преждевременных родах.

Ультразвуковое определение дыхательных движений плода

Как известно, при доношенной беременности перед родами отмечается за 24–36 ч уменьшение или даже вовсе исчезновение дыхательных движений плода.

Нужно учитывать дыхательные движения плода для прогноза родов: если дыхательные движения отсутствуют, то роды наступают в ближайшие 48 ч. При *наличии* дыхательных движений плода при преждевременных родах, даже без лечения, роды наступают через неделю и больше.

Сократительная деятельность матки

Рекомендуется амбулаторно в женской консультации у беременных с риском невынашивания проводить запись сокра-

тительной активности матки или в домашних условиях, особенно в вечернее время — путем самопальпации. При наличии за 1 ч четырех и более сокращений продолжительностью 40–45 с и более необходима госпитализация в стационар. Это позволяет с 85% предотвратить преждевременные роды за счет своевременного начала лечения.

М. Я. Мартышкин и соавт. (1980) выделяют четыре стадии угрожающих преждевременных родов по данным наружной гистерографии: первая стадия — наличие малых сокращений матки — ниже 8 за 15 мин; вторая стадия — появление больших маточных сокращений с продолжительностью до 150 с и снижение частоты малых сокращений матки; третья стадия — повышение сократительной активности матки от 150 до 250 с, интенсивности — от 10 до 25 мм; четвертая стадия угрожающего прерывания беременности характеризуется повышением сократительной активности матки по продолжительности свыше 250 с, по интенсивности — свыше 25 мм, большие сокращения координированы, отмечается феномен доминанты дна и тройного нисходящего градиента, а малые сокращения регистрируются редко (1–2 за 15 мин).

Таким образом, сопоставление данных клинического, кольпоцитологического, биохимического, ультразвукового и гистерографических методов диагностики позволяет обеспечить своевременную диагностику угрожающего прерывания беременности, особенно у беременных групп высокого риска по невынашиванию беременности (социально-биологические факторы; данные акушерско-гинекологического анамнеза; наличие экстрагенитальной патологии; осложнения беременности).

2.3. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Zuckerman, Reiss, Rubinstein (1974) были первыми, кто показал возможность использования индометацина угнетать активность простагландинов. Авторы применили индометацин у 50 беременных с угрожающими преждевременными родами и

у 40 из них полностью отмечено прекращение маточных сокращений. Оценка детей при рождении расценивалась авторами как хорошее состояние, при этом 38 новорожденных родились доношенными и 12 — недоношенными. Было отмечено 4 неонатальных смерти новорожденных и 1 ребенок родился мертвым. Лауреаты Нобелевской премии Vane и Williams (1972) показали, что индометацин одновременно угнетает высвобождение ПГ и спонтанные сокращения беременной матки крыс в условиях *in vitro*. Zuckermann и соавт. (1974) показали, что индометацин одинаково эффективен как с целым плодным пузырем, так и при родовом излитии околоплодных вод. Общая доза индометацина, необходимая для полного эффекта, была в пределах от 200 мг до 1100 мг. При этом спустя 30 мин после введения индометацина сокращения матки уменьшались в частоте и интенсивности, и полная релаксация матки отмечена у 24 беременных в течение 2 часов, у 15 — в течение 2–5 часов и у 5 — 5–7 часов. Не обнаружено изменений в величинах артериального давления, состояния плода по данным кардиотокографии. При приеме препарата незначительный дискомфорт выявлен у 4 беременных. У 3 беременных выявлены побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота и диспепсия. В ряде экспериментальных исследований было показано, что индометацин угнетает синтез или высвобождение ПГЕ₂. Кроме того, индометацин предохраняет высвобождение ПГЕ₂ из перфузируемой селезенки собаки (Ferreira et al., 1971), а Vane (1971) показал, что аспирин и индометацин блокируют синтез ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} и арахидоновой кислоты (предшественника ПГ) в легких кролика. Концентрация аспирина и индометацина, необходимая для блока — 50% синтеза ПГ, была 6,3 и 0,27 мкг/мл соответственно. У крыс, согласно исследованиям Orczyk и соавт. (1972), индометацин и аспирин отчетливо уменьшали в гипоталамусе, гипофизе и в плазме крови уровни ПГФ_{2α}, а индометацин устранял маточные сокращения у беременных крыс (Vane, 1972).

Waltman и соавт. (1973) показали, что прием внутрь индометацина отчетливо удлинял время наступления аборта, индуцированного введением гипертонического солевого раствора. Эти экспериментальные работы дают основание полагать, что индометацин угнетает синтез или высвобождение ПГ. В более поздней работе Zuckerman и соавт. (1984) применили индоме-

тацин у 297 беременных при преждевременных родах. У 83% беременных выявлено достаточное подавление сократительной активности матки в течение 1–12 нед беременности, у 10% беременных — на 2–7 дней и у 7% беременных — без эффектов. Суммарная суточная доза индометацина составила 200–300 мг. Эффективность лечения зависела от степени раскрытия маточного зева: при раскрытии маточного зева 4 см эффективное лечение отмечено у 58% беременных, при раскрытии маточного зева 3 см и менее — у 90% беременных. При целом плодном пузыре и родовом излитии околоплодных вод эффективность была соответственно 88% и 53%. У 49 беременных беременность удалось пролонгировать на 11–12 недель беременности. Всего родился 51 недоношенный ребенок, 15 из них — с массой при рождении 700–1500 г. У всех этих детей был респираторный дистресс-синдром, все 15 детей умерли. У остальных новорожденных (36 недоношенных и 246 доношенных) побочного воздействия индометацина не выявлено. Существенно отметить, что авторы наблюдали за состоянием детей в течение последующих 5 лет; отклонений в их развитии не установлено. Авторы полагают, что индометацин является эффективным и хорошо переносимым препаратом с целью профилактики и лечения преждевременных родов. Н. И. Мискевич (1984) при обосновании лечения невынашивания беременности антисеротониновыми препаратами и ингибиторами простагландинов также выявил высокую клиническую эффективность лечения угрозы прерывания беременности димедролом и индометацином. При этом наблюдалась частичная или полная нормализация показателей обмена серотонина и они существенно не отличались от таковых при физиологически протекающей беременности. Автор применял индометацин в драже в комплексе с физиологическим покоем и психотерапией с 16 нед беременности по следующей схеме: в 1-й день по 25 мг 3–4 раза, во 2-й день — по 25 мг 3 раза в день, в 3-й день — по 25 мг 2 раза в день, 4–7 день — по 25 мг 1 раз в день с учетом клинического эффекта. Интервал между курсами лечения — 2 нед. Проводилось не более 2 курсов лечения индометацином. Atad, Moise, Abramovici, David (1980) предложили классификацию угрожающих преждевременных родов и описали шкалу оценки преждевременных маточных сокращений по 10-балльной системе, позволяющей, по мнению авторов, определять необходимую дозу индометацина и

длительность его применения. Авторы показали, что индометацин полностью подавляет маточные сокращения через 1–8 ч после его введения. Терапевтическая доза препарата — 100 мг (1 свеча) и 25 мг (1 капсула). При отсутствии эффекта через 2 ч вновь назначали 100 мг в свече, а через 4–6 ч — 100 мг в свече и 25 мг в капсуле. Промежуточная доза индометацина — 200–250 мг в сутки, поддерживающая доза — 50–75 мг в сутки. Авторы провели лечение индометацином у 68 женщин при 28–36 нед. Препарат оказался эффективным у всех женщин и хорошо переносился, побочные явления были минимальны, исход беременности был вполне удовлетворительный, и результаты лабораторных тестов, проведенных у беременных женщин во время и после лечения индометацином, а также у новорожденных, были нормальными.

Болгарские ученые А. Кацулов, Ил. Борисов (1982) изучили изменения в реактивности мышцы матки к окситоцину при эндогенном подавлении синтеза простагландинов. Авторы сравнивали, с помощью методики кумулятивных кривых доза-ответ, ответ окситоцина на изолированную мышцу матки беременных крыс к сроку родов (21-й день) и при продлившейся беременности. Пролонгирование беременности осуществлялось предварительным воздействием индометацина, начиная с 17-го дня в течение 5 дней. У изолированной мышцы матки к сроку родов рД₂ окситоцина была $3,53 \pm 0,28$ единиц, а под воздействием индометацина и окситоцина — $4,67 \pm 0,19$ ед. Результаты показали, что мышцы матки при эндогенном подавлении синтеза простагландинов имели повышенную способность связываться с окситоцином, но способность реализации эффекта окситоцина была пониженной. Авторами обсуждается возможность участия эндогенных простагландинов в механизме действия окситоцина и подчеркивается необходимость в использовании более низких доз окситоцина в случаях перенесенной беременности.

Клинические исследования, проведенные у 30 беременных с поздним выкидышем (25 нед беременности) при раскрытии зева на 4 см и более, показали, что лечение индометацином в начальной дозе 50 мг внутрь и далее по 25 мг каждые 4 ч в течение 24 ч эффекта не дало (Blake et al., 1980). Hale и соавт. (1980) при отсутствии эффекта лечения бета-адреномиметиками [буфенин (дилатол) и фенотерол (партусистен)] применили

индометацин (метиндол) с хорошим эффектом у 155 беременных в сроки беременности от 26 до 35 недель беременностей (в среднем 31 нед беременности) в дозе 200 мг в сутки — 4 одноразовых дозы по 50 мг внутрь. Идентичные результаты были получены в исследовании Van Kets и соавт. (1980), которые назначали индометацин с 20-й по 34-ю неделю беременности 51 беременной, у которых β -адреномиметик — ритодрин не оказывал терапевтического эффекта. У женщин авторы не выявили серьезных осложнений. Из 59 новорожденных детей умерло 8, при этом у 5 смерть новорожденного не была связана с назначением индометацина. В 3 случаях, в известной степени, можно связать с назначением индометацина. Авторы полагают, что опасность преждевременного закрытия артериального протока у плода при систематическом приеме индометацина матерью преувеличена. Однако авторы считают, что индометацин необходимо назначать в самых низких эффективных дозах и прерывистыми курсами.

Известный исследователь в этой области из Балтимора Nibyl и Witter (1986) назначали индометацин перорально по 50 мг, затем по 25 мг каждые 4 ч в течение 24 ч. При возобновлении схваток курс лечения повторяли. Лечение проводили до 34 нед беременности у 46 детей, подвергавшихся действию индометацина, сравнивали с детьми 2 контрольных групп. Значительного различия в оценке по шкале Апгар, массе тела при рождении и гестационном возрасте в группе не выявлено. Частота осложнений, включая гипокальциемию, гипогликемию, респираторный дистресс-синдром, сепсис, а также неонатальная смертность во всех группах были приблизительно одинаковыми. Случаев преждевременного закрытия артериального протока или персистирующего плодового кровообращения не отмечено.

Интенсивно изучаются вопросы фармакодинамики и фармакокинетики НПВС как у небеременных, так и беременных женщин (Г. Я. Шварц, Р. Д. Сюбаев, 1984; Owen, 1989, и др.). Так, Г. Я. Шварц, Р. Д. Сюбаев (1984) разработали отечественный ибупрофен и показали, что он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Наиболее полно и быстро его всасывание происходит в тонком кишечнике. После приема однократной дозы 200 мг или 400 мг максимальная концент-

рация препарата в плазме крови людей наблюдается через 1,5 ч и составляет примерно 15 и 30 мкг/мл соответственно. Ибупрофен интенсивно (до 99%) связывается с белками плазмы. Выведение ибупрофена происходит быстро: спустя 24 ч после приема в крови не определяются ни препарат, ни его метаболиты. Соотношение между выведением препарата с мочой и калом составляет 2:1. С желчью за 3 ч выводится около 26% введенной дозы.

Значительными являются также работы, проследивающие пути влияния НПВС на состояние плода и новорожденного ребенка. В ряде работ показано сужение артериального протока при лечении индометацином, нарушение функции правого желудочка и диффузные изменения перикарда как при многоплодной беременности, так и при наличии угрожающих преждевременных родов одним плодом. После прекращения лечения эти явления проходят, и все новорожденные развиваются нормально (Moise et al., 1988; Egonen et al., 1991; Hallak et al., 1991, и др.). В равной степени необходим тщательный контроль за объемом амниотической жидкости, так как могут быть явления выраженного маловодия на фоне лечения НПВС. Поэтому некоторые авторы используют терапию индометацином с целью лечения многоводия (Mamopoulos et al., 1990). Авторы применили у 15 беременных с многоводием в сроки от 27,4 нед до 32,9 нед индометацин в дозе 2,0–22,2 мг на кг тела женщины в сутки внутрь или ректально в свечах. Длительность терапии не превышала 4 недель. Уменьшение объема амниотической жидкости наступало в течение первой недели. Все беременные родоразрешены в сроки не менее 38 нед. Средняя масса новорожденного составила 3543 ± 586 г. Обследование новорожденных при рождении, через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год не выявило неблагоприятного влияния индометацина на состояние развития детей.

В более ранних работах в эксперименте и в клинике детально изучалось влияние НПВС на состояние плода, его кровообращение, зарастание артериального протока (Rudolph, Neumann., 1978, 1981; Tripp et al., 1978; Neumann, Rudolph, 1978, и др.). Авторами подчеркивается мысль о том, что имеется незначительная информация о возможном эффекте ПГ на плод при его введении матери с целью родовозбуждения или родостимуляции, и неизвестно, как ПГ трансформируется

в кровообращении плода. Ингибиторы простагландинсинтетазы — ацетилсалициловая кислота, индометацин, как это было показано Sharpe, Larsson, Thalme (1975), переходят через плаценту к плоду. Эти авторы в эксперименте на беременных крысах показали, что салицилаты и индометацин вызывают констрикцию артериального протока у плода, хотя другие сосудистые структуры под их воздействием не описаны. В серии работ Moise и соавт. (1988, 1990) изучены переход индометацина через плаценту человека и его влияние на сужение артериального протока. Авторы у 13 беременных женщин изучили влияние различных доз индометацина (от 100 до 175 мг) в сутки в течение 3 дней и при сроке беременности от 26,5 до 31,0 нед беременности с помощью эхографии. Существенно отметить, что не выявлено связи между уровнем индометацина в сыворотке крови у матери и сужением артериального протока. Сужение артериального протока отмечено у 7 из 14 плодов, которое возвращалось к прежнему уровню через 24 ч после отмены приема препарата. Даже кратковременные нарушения кровообращения у новорожденных сразу после рождения не выявлены. Авторы полагают, что лечение преждевременных родов индометацином может вызвать сужение артериального протока у некоторых плодов даже при кратковременной терапии индометацином. В другой современной работе Moise и соавт. (1990) изучен трансплацентарный переход индометацина у человека. Авторы считают, что в настоящее время мало известно в отношении перехода индометацина через плаценту. С этой целью у 26 беременных при сроке беременности $29,4 \pm 0,5$ нед беременности после назначения 50 мг индометацина внутрь и через $6,08 \pm 0,06$ ч проводили 42 кордоцентеза по специальным показаниям и определяли также концентрацию индометацина в сыворотке крови матери, плода и в амниотической жидкости. Установлено, что уровни индометацина в крови матери и плода существенно не отличались (218 ± 21 и 219 ± 13 нг/мл). Таким образом, материнско-плодовое соотношение в сыворотке крови составило $0,97 \pm 0,07$, и это соотношение не связано со сроком беременности. Однако необходимо отметить, что уровень индометацина в сыворотке крови плода был существенно выше, чем в амниотической жидкости (219 ± 16 против 21 ± 2 нг/мл, $p < 0,001$). Плодово-амниотическое соотношение составило $10,0 \pm 1,2$ и не изменяется по мере прогрессирования бере-

менности. Эти данные показывают, что индометацин легко проникает через плаценту и лишь только незначительное количество индометацина обнаружено в амниотической жидкости. Эти исследования важны потому, что появление работ о констрикции артериального протока у плода привело к рекомендации некоторыми авторами не применять индометацин после 34 нед беременности (Dudley, Hardie, 1985; Niebyl, Witter, 1986). Эти рекомендации базировались на сообщениях о неонатальной персистенции плодовой циркуляции, которая была обусловлена сужением артериального протока при антенатальном приеме длительное время индометацина после 34 нед беременности (Niebyl, 1981). В свое время Rudolph, Neumann (1981), изучая эффекты ПГ и ингибиторов синтеза простагландин-синтетазы у плода и новорожденного, показали, что ткани плода, включая плаценту, отчетливо содержат ПГ и имеют возможность их синтезировать. Более того, ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} в крови плода существуют, но их циркуляция быстро после рождения падает. ПГЕ₁, введенный плоду овцы, вызывает отчетливое повышение кровотока в легких, миокарде, надпочечниках и мышечно-скелетной мускулатуре. Угнетение синтеза ПГ у плода овцы в матке вызывает незначительное повышение в комбинации желудочкового выброса и пупочно-плацентарного кровотока, отчетливо повышает в миокарде и надпочечниках кровотоки и незначительно повышает кровоток в легких. Кровоток на периферии и желудочно-кишечном тракте уменьшен. Таким образом, ПГ не играют существенную роль в регуляции кровотока в плаценте или легких у нормальных плодов и оказывают умеренный периферический сосудорасширяющий эффект. ПГ играют существенную роль в поддержании расширения артериального протока в течение жизни плода (Е₁ и Е₂ вызывают релаксацию изолированных полосок артериального протока). Авторы обнаружили, что ацетилсалициловая кислота, индометацин, напроксен вызывают сужение артериального протока с повышением в легких артериального давления у плодов овец в матке. Однако еще неизвестно, за счет каких ПГ обеспечивается поддержание расширения артериального протока — за счет местно синтезируемых ПГ или циркулирующих в крови. Установлено, что артериальный проток образует в малых количествах ПГЕ₂ и ПГФ_{2α}, однако главным образованием 6-кето-ПгF_{1α}, который как продукт метаболизма является более активным. Dudley, Har-

die (1985) полагают, что отсутствие неонатальных осложнений связано с незначительным переходом индометацина к плоду до 34 нед беременности. Хотя плацентарный переход индометацина в экспериментах у крыс и подтверждает эту теорию (Klein et al., 1981), однако современные исследования, проведенные у человека, показали, что сужение артериального протока наблюдается значительно раньше 26 нед беременности по данным эхокардиографического исследования (Moise et al., 1988). Экспериментальные исследования на беременных крысах, проведенные Klein и соавт. (1981), которые применяли индометацин внутрь, установили, что уровень индометацина в плазме крови матери был в 37–66 раз больше, чем у плода, а непосредственно перед родами (21-й день беременности) в 3–4 раза больше, чем у плода. В другом исследовании Motma, Takao (1987) в эксперименте беременным крысам давали 10 мг/кг индометацина и определяли уровни индометацина в крови матери и плода спустя 8 ч после его приема внутрь. Материнско-плодовое соотношение прогрессивно снижалось по мере прогрессирования беременности с 5,0 на 18-й день беременности до 3,5 на 20-й день беременности и 2,8 на 21-й день беременности. Parks и соавт. (1988) изучили трансплацентарный переход индометацина у беременных крольчих. Индометацин определялся в крови плода через 15 мин после его введения матери. Хотя уровни индометацина у плода оставались ниже, чем у матери за 120 мин период его определения, авторы все же отметили тенденцию по направлению установления равновесия в его концентрации в крови матери и плода. Кроме того, определение его концентрации в амниотической жидкости показало, что его уровни были выше, чем соответствующие уровни у плода через 60 мин, но отмечено быстрое падение его содержания в амниотической жидкости спустя 2 ч. Traeger и соавт. (1973) исследовали содержание индометацина в крови матери при беременности, в родах, у новорожденных и в амниотической жидкости при его введении в дозе 2 мг/кг внутрь. Спустя 5 ч после введения индометацина отмечено равное его количество в крови матери и в пуповине. В амниотической жидкости индометацин находился в более низкой концентрации, что удивляет, так как плодовая моча — первичный источник амниотической жидкости во II и III триместрах беременности. У взрослых людей только 12% индометацина выделяется почками в неизменном виде (Duggan et al.,

1972) и подвергается в печени биологическому распаду. В условиях *in vitro* показано, что распад индометацина снижается у плодов кролика, чем у новорожденных (Evans et al., 1981), и поэтому период полураспада у новорожденных отмечается более длительное время, чем у взрослых людей (Talju et al., 1980). Можно предположить, что главный источник его концентрации в амниотической жидкости экскретируется в неизменном виде. Более правдоподобное объяснение этому явлению состоит в том, что высокий уровень индометацина в сыворотке крови у плода по сравнению с амниотической жидкостью есть результат изменения в образовании мочи почками под воздействием индометацина. Kirshon и соавт. (1988) показали, что введение индометацина при преждевременных родах приводит к снижению экскреции мочи почками спустя 5 ч. Таким образом, олигурия у плода приводит к снижению экскреции индометацина в амниотическую жидкость. Эта теория экспериментально подтверждена на животных в исследованиях Parks и соавт. (1977). Вскоре после введения индометацина матери в амниотической жидкости уровни его выше, чем в сыворотке крови плода, а спустя 2 ч этот процесс изменяется — отмечаются снижение продукции мочи и повышение концентрации индометацина в сыворотке крови плода. Авторы провели исследования спустя приблизительно 6 ч после введения индометацина матери — время, когда начинает отмечаться снижение экскреции мочи у плода, как это описали Kirshon и соавт. (1988). Поэтому рекомендации, что индометацин необходимо применять у беременных женщин до 34 нед беременности из-за того, что он якобы плохо проходит в эти сроки беременности через плаценту, не подтверждаются исследованиями на животных, что очень недоношенные плоды менее чувствительны к суживающему действию индометацина на артериальный проток у плода, чем доношенные плоды (Mottma, Такао, 1987); а для подтверждения этих экспериментальных данных у человека необходимы дальнейшие исследования.

В связи с широким использованием НПВС в клинической практике серьезную проблему представляют вызываемые ими побочные явления. Наиболее известны неблагоприятные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. В основе их лежат различные, зачастую взаимопотенцируемые, механизмы, как связанные с различными ПГ, так и независимые от

них: ингибирование циклооксигеназы, цитотоксическое действие на париетальные клетки, уменьшение образования слизи, нарушения клеточной регенерации (Rainsford, 1989). Так как развитие гастропатий может сопровождаться кровотечениями и появлением язв, на первый план выступает проблема профилактики и лечения повреждений антифлогистиками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (Roth, 1990). С этой целью используются антациды, ингибиторы секреции, защищающие язвенную поверхность от раздражающих факторов, а также блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и простагландины.

В то же время считается, что существующие методы гастропротекции не позволяют полностью решить проблемы гастропатий, вызванных НПВС (Б. М. Клебанов, 1992).

Кроме неблагоприятного действия НПВС на желудочно-кишечный тракт наблюдаются и другие побочные явления при их применении: изменения функции почек, печени, центральной нервной системы, нарушения гемопоза, возникновение кожных синдромов, развитие аллергических реакций. В перинатологическом плане также важно учитывать ряд экспериментальных данных, которые, правда, не подтверждаются клиническими наблюдениями, о том, что НПВС могут оказывать влияние на плод и новорожденного ребенка в виде преждевременного закрытия артериального протока, первичной легочной гипертензии, поражения функции почек, нарушения функции тромбоцитов, нарушения плацентарного кровотока, вытеснения билирубина из связи с белками плазмы крови (Niebyl, 1981). Н. П. Скакун, Е. В. Клименюк (1990) дают экспериментальное обоснование фармакотерапии поражений печени, вызванных индометацином. Авторы, в частности, показали, что поражение печени, вызванное индометацином, характеризуется повреждением мембран гепатоцитов, желчеобразовательной и белковообразовательной ее функции, усилением перекисного окисления липидов, снижением фонда восстановленного глутатиона. В то же время антиоксиданты (токоферола ацетат, эссенциале, легалон и др.) ограничивают проявление гепатотоксичности индометацина, в результате чего в меньшей степени наблюдаются функционально-биохимические нарушения в печени.

Имеются единичные экспериментальные работы, в которых показано, что при введении беременным собакам ацетилсалициловой кислоты в дозах 100 и 400 мг/кг ежедневно с

15-го по 22-й день беременности и с 23-го по 30-й день беременности животных забивали на 46–50-й день, извлекали плоды, взвешивали их — возрастали гибель зародышей при дозе 400 мг/кг и аномалии развития: расщепление нёба, отеки, нарушения сердечно-сосудистой системы (Robertson, Henry, Bonelman, Delvin, 1979). При исследовании 20-дневных плодов крыс, которым на 10-й день беременности однократно вводили 500 мг/кг ацетилсалициловой кислоты, у 20% плодов обнаружены добавочные кости черепа, локализовавшиеся между носовыми и лобными костями (Mitala, Boardman, Cargano, Iulincci, 1984).

Нами индометацин был применен у 120 беременных с угрозой прерывания беременности при сроке беременности назначения препарата от 27 нед до 36 нед. Группу сравнения составили 80 беременных, которым по тем или иным причинам не проводилась токолитическая терапия. Возраст женщин колебался от 18 до 40 лет. Первородящих было 100, повторнородящих — 20 женщин.

Экстрагенитальные заболевания отмечались у 38 беременных, среди них вегетососудистая дистония по гипертоническому типу у 11, хронический тонзиллит у 4, хронический холецистит в стадии ремиссии у 9, хронический пиелонефрит в стадии субкомпенсации у 11, гипертоническая болезнь I степени у 5, диффузный нетоксический зоб у 3, прочие заболевания — у 7.

Резус-отрицательная принадлежность отмечена у 9 беременных. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез отмечен у 68% беременных. Привычное невынашивание беременности было у 29, аборт у 36, бесплодие у 8, нарушение менструального цикла у 14. Беременность протекала с осложнениями у 61 беременной. Угроза прерывания беременности до нынешней госпитализации в более ранние сроки беременности наблюдалась у 24, пиелонефрит беременных у 6, отеки беременных у 36, кольпит у 9, анемия беременных у 6 и прочие осложнения. Степень угрозы оценивалась по индексу Бамгартена от 0,5 до 5 баллов и по показателю Цана–Трошнского от 1 до 13 баллов.

С учетом степени угрозы по указанным индексам индометацин применяли при выраженной степени угрозы в дозе вначале 100 мг внутрь и далее каждые 4 ч по 25 мг внутрь. При умеренно выраженной степени угрозы индометацин в началь-

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ной дозе применялся по 50 мг внутрь и далее по 25 мг внутрь каждые 4 ч. Средняя продолжительность лечения составила 3–5 дней. Эффективность терапии по этим индексам составила соответственно 0,8 и 4,2 балла.

Лечение считалось абсолютно эффективным, если удавалось пролонгировать беременность до полных 37 нед, относительно эффективным — если удавалось пролонгировать беременность на 10 дней и более, малоэффективным — при котором удавалось сохранить беременность не более 2 суток.

При модифицированном индексе Баумгартена 0,4–0,7 балла и Цана–Трошанского — 2,7–4 балла эффективность индометацина достигала 91%. При более выраженных индексах угрозы прерывания беременности наиболее эффективным оказался индометацин, но в более высоких дозах, особенно при применении начальной дозы 100 мг внутрь.

При применении индометацина, с учетом противопоказаний, выраженных осложнений у матери, плода и новорожденного не было отмечено.

Течение родов удалось проследить у 80 рожениц, так как остальные беременные выписались с прогрессирующей беременностью. В результате родилось 84 ребенка (2 двойни). С массой более 2500 г родилось 60 детей, с массой 2001–2299 г — 11 детей и 9 детей от 1500 г до 2000 г. Все дети были выписаны в удовлетворительном состоянии домой. Из особенностей течения родового акта следует отметить, что 3 родов были стремительными, 18 родов — быстрые. Продолжительность родов была от 6 до 20 ч у 10 женщин. Кровопотеря не превышала физиологическую — до 400 мл. Перинеотомия была произведена у 46 рожениц. Операция кесарева сечения — у 3 рожениц. В дальнейшем, до выписки из стационара, развитие детей проходило без особенностей.

По сравнению с группой сравнения, применение индометацина с целью лечения угрожающих преждевременных родов является высокоэффективным методом, особенно при умеренно выраженной степени угрозы беременности при ее определении по индексу Баумгартена и Цана–Трошанского.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

3.1. АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСПИРИН)

Критерии безопасности FDA:С

В всем мире широко пользуются следующими категориями риска применения лекарств при беременности, разработанными Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами — FDA (Food and Drug Administration):

А — Лекарства, которые были приняты большим количеством беременных и женщинами детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

В — Лекарства, которые принимало ограниченное количество беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод. При этом в исследовании на животных не выявлено увеличения частоты повреждений плода или такие доказательства получены, но доказанной зависимости полученных результатов с применением препарата не выявлено.

С — Лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызывать обратимое повреждающее действие на плод или новорожденных (обусловлены фармакологическими свойствами), но не вызы-

вают развития врожденных аномалий. Контролируемые исследования на людях не проводились.

D — Лекарства, вызывающие или подозреваемые, что могут вызывать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата.

X — Лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их тератогенного или эмбриотоксического действия как у животных, так и у человека. Не следует применять во время беременности.

Тем не менее эти критерии имеют ориентировочное значение. Предполагать, как отреагирует плод на лекарственное средство в конкретной клинической ситуации, сложно из-за многочисленных вариаций, в частности фармакокинетики лекарств (О. И. Карпов, А. А. Зайцев, 2003).

Официальная инструкция производителя при беременности: Нет — I и III триместры.

3.2. РИСК ДЛЯ ПЛОДА

Часто применяется для самолечения в период беременности (до 61% всех беременных). Может приводить к удлинению сроков беременности и увеличению продолжительности родов. Эти эффекты связаны с ингибированием простагландинсинтетазы. Применение аспирина длительно или в больших дозах повышает риск осложнений во время родов. Аспирин снижает экскрецию эстриола с мочой. Аспирин в комбинации с β -адреномиметиками может использоваться для предупреждения преждевременных родов. Аспирин в низких дозах (60–80 мг/сут) применяется для предупреждения преэклампсии и эклампсии (лечение начинается за 3 недели до родов и продолжается до рождения ребенка). Токсическое действие на плод в этих дозах не проявляется. Применение аспирина в больших дозах (325–650 мг/сут) увеличивает число врожденных аномалий и перинатальную смертность, снижает массу плода, приводит к внутриутробной интоксикации салицилатами. Часть мертворождений связана с геморрагиями и внутриут-

робным закрытием ductus arteriosus, которое происходит из-за снижения активности простагландинсинтетазы. Аспирин быстро проникает через плаценту, концентрация в тканях плода выше, чем в плазме матери. Небольшая частота врожденных аномалий отмечается при использовании аспирина в I триместре беременности (тетрада Фалло, септирование truncus arteriosus). При применении аспирина в III триместре возможно снижение интеллекта при развитии ребенка, причем наиболее выражено это действие аспирина у мальчиков. Физические параметры новорожденного не изменяются.

При лактации необходимо применять с осторожностью. Риск для ребенка: проникает в грудное молоко. Соотношение м/п = 0,1. Медленно элиминируется из молока. В целом большого риска для ребенка при применении аспирина во время лактации нет. Однако применять его можно только эпизодически и в небольших дозах (О. И. Карпов, А. А. Зайцев, 1998).

При дородовом наблюдении большинство жалоб у беременных вызвано сердечно-сосудистыми и гормональными изменениями, увеличением матки и нарушением осанки. При головной боли и боли в спине назначают парацетамол 325–650 мг внутрь каждые 3–4 ч, а при мигрени — кодеин или аналогичные анальгетики. В то же время аспирин противопоказан (Williams Obstetrics, 2001). При изучении беременности и болезней нервной системы и, в частности, общих принципов лечения головной боли у беременных, аспирин и другие НПВС противопоказаны, особенно на сроке более 32 нед беременности, так как они повышают риск кровотечения у матери и плода и преждевременного закрытия артериального протока (С. Коллинз, 1999).

При антифосфолипидном синдроме, который в настоящее время выделен в отдельную нозологическую форму и характеризуется тромбозами артерий и вен, а также целым рядом осложнений беременности: ВУЗР, гибелью плода и преэклампсией. Важную роль в патогенезе болезни играют антитела к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипиновому антигену).

Для лечения антифосфолипидного синдрома в настоящее время используют аспирин в малых дозах (80 мг/сут), гепарин в малых дозах, а также кортикостероиды (Д. Леви, 1999;

Branch et al., 1992; Kwak et al., 1992; Silver et al., 1993; Buchanan et al., 1992).

При хирургических и гинекологических болезнях у беременных вместо аспирина в качестве обезболивающего жаропонижающего средства беременным назначают парацетамол (Г. Лейзерович, 1999; Varren, 1985).

При профилактике преэклампсии Х. Сильвер (1999) указывает на возможность применения малых доз аспирина. Известно, что при преэклампсии, очевидно, вследствие активации перекисного окисления липидов, равновесие между содержанием тромбоксана и простаглицлина в сыворотке смещается в сторону тромбоксана. Это приводит к агрегации тромбоцитов, повреждению эндотелия и спазму сосудов. Использование малых доз аспирина устраняет это нарушение, избирательно блокируя циклооксигеназу тромбоцитов. Это уменьшает высвобождение тромбоксана, не влияя на циклооксигеназу эндотелия и высвобождение простаглицлина. Прием малых доз аспирина для профилактики преэклампсии оказался эффективен у беременных с высоким риском этого заболевания (на который, в частности, указывает положительный результат пробы с ангиотензином II) (Wallenburg et al., 1986). Однако эффективность использования аспирина у первородящих в отсутствие факторов риска оказалась невысока (Sibai et al., 1993).

НПВС считаются эффективными токолитическими средствами (П. Хейл, М. Уильямс, 1999; Niebyl et al., 1980; Morales et al., 1989). Они могут вызывать преходящее маловодие, но в течение 1–2 сут после отмены препарата объем околоплодных вод нормализуется. Также сообщалось, что НПВС вызывают сужение артериального протока у плода (Moise et al., 1988). Риск этого осложнения наиболее высок при приеме препаратов до 32-й недели беременности. Через 24 ч после отмены препарата проходимость артериального протока полностью восстанавливается.

S. Campbell (1998) при изучении маточного кровотока во время беременности приходит к выводу, что применение цветного доплеровского картирования и вагинальных датчиков позволяет исследовать кровоток в маточных артериях на разных сроках беременности. Диагностика патологического

течения беременности проводилась по наличию *выемки* и сопровождалась высокой чувствительностью и специфичностью, зависящей от срока беременности. Полученные автором данные помогут практическому врачу в выявлении из числа беременных группы повышенного риска в плане развития ВЗРП и контингента, требующего профилактического лечения, например, малыми дозами аспирина.

НПВС применяют при неэффективности или противопоказаниях к использованию других токолитических средств. Перед началом лечения беременную предупреждают о риске сужения артериального протока у плода и обсуждают возможность других методов лечения. Противопоказания включают аллергию к салицилатам, аспириновую бронхиальную астму, нарушения гемостаза, а также тяжелую ХПН и печеночную недостаточность. Относительное противопоказание — язвенная болезнь. Индометацин хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении. В связи с тем, что при регулярной родовой деятельности эвакуация содержимого желудка замедлена, индометацин лучше вводить ректально. Вначале вводят 100 мг, а затем по 50 мг каждые 8 ч в течение 48 ч. Поскольку визуализация артериального протока с помощью УЗИ затруднена, для ранней диагностики его сужения у плода проводят непрерывную КТГ. Ежедневно определяют объем околоплодных вод. При подозрении на маловодие индометацин отменяют. Побочные действия наблюдаются редко. Есть сообщения о том, что НПВС повышают риск послеродового кровотечения (Reiss et al., 1976). В связи с этим на сроке беременности более 32 нед НПВС противопоказаны (П. Хейл, М. Уильямс, 1999).

Изменения в системе свертывания крови достоверно задокументированы при установленной гипертензии беременных. Степень нарушения системы свертывания крови, по-видимому, следует связать с тяжестью заболевания, а ранняя активация системы свертывания крови, возможно, имеет значение в патогенезе преэклампсии. В связи с этим применение антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов обсуждается для предупреждения преэклампсии и задержки развития плода.

Аспирин является антитромбоцитарным агентом, свойства которого убедительно показаны в уменьшении смертности и повторных инфарктов при нестабильной стенокардии, а также после инфарктов миокарда и церебральных ишемических приступов.

Полученные к настоящему времени результаты рандомизированных клинических испытаний антитромбоцитарной профилактики с использованием аспирина или аспирина в комбинации с дипиридамолом (курантилом) являются вдохновляющими, но до тех пор, пока более обширные исследования не будут закончены, остается неясным, должно ли назначение антитромбоцитарных препаратов внедряться в рутинную клиническую практику.

Е. И. Чазов и соавт. (1998) применили аспирин и у больных с первичной легочной гипертензией. Всем больным после 21-дневного курса лечения ПГЕ₁ (вазопростаном) назначали 6-месячный курс терапии аспирином в дозе 100 мг/сут в сочетании с антагонистом кальция — исрадипином (ломиром). ПГЕ₁ (вазопростан, «Шварц Фарма») назначали в дозе 60 мкг/сут и ломир «Сандоз» в средней дозе $16,8 \pm 0,7$ мг/сут. Аспирин оказывает мощное антиагрегационное действие (Pattano, 1994). Основой антитромботического эффекта аспирина является необратимая ингибция тромбоцитарной циклооксигеназы, ключевого фермента в метаболизме арахидоновой кислоты. Вследствие этого тромбоциты теряют способность синтезировать тромбоксан А₂, который вызывает агрегацию тромбоцитов и обладает вазоконстрикторными свойствами (Schafer, 1996). Таким образом, аспирин, назначаемый в дозе 100 мг/сут в сочетании с ломиром после проведения курсовой терапии вазопростаном (ПГЕ₁) у больных с первичной легочной гипертензией, позволяет стабилизировать, а в некоторых случаях даже улучшать клиническое состояние пациентов, что обусловлено ингибирующим влиянием препарата на такие активные вазоконстрикторы, как тромбоксан А₂ и эндотелин-1, а также на агрегацию тромбоцитов (Moncada, 1982).

Romero и соавт. (1988) при терапии гестоза предлагают два главных антитромботических агента для использования в клинической практике — аспирин и дипиридамолом. Аспирин рекомендуется применять в дозе 80 мг/сут для угнетения ТХА₂ и

ПГ₂. Напротив, аспирин при применении в низких дозах уменьшает образование в тромбоцитах тромбоксана A₂ без влияния на образование ПГ₂ (Masotti et al., 1979; Ylikorkala et al., 1986).

Применение низких доз аспирина получило широкое распространение в кардиологии и в дальнейшем в акушерской практике с целью профилактики преэклампсии и связанных с ней осложнений. Аспирин вначале применялся с целью терапии гестоза, нежели его профилактики (Goodlin et al., 1978; Jespersen, 1980). Goodlin и соавт. (1987) сообщили о беременной, у которой ранее была беременность с гестозом и тромбоцитопенией. В последующем, при третьей беременности, также имелись симптомы тромбоцитопении в 15 нед беременности. Применение гепарина оказалось без эффекта, а применение аспирина увеличило количество тромбоцитов. Так как имеется опасность закрытия ductus arteriosus, аспирин был прекращен в 32 нед беременности. Вскоре после этого развилась гипертензия беременных и снова возникла тромбоцитопения. Применение аспирина было связано с повышением количества тромбоцитов. В последующем сочетание аспирина и дипиридамола было применено в ряде исследований (Goodlin, Holdt, 1981; Goodlin, 1983) при наличии гестоза и тромбоцитопении. Впервые с целью профилактики гестоза с применением аспирина было сообщено в работе Crandon, Isherwood (1979), авторы применили аспирин у 964 беременных и выявили, что в группе беременных, не получавших никаких медикаментов, частота гестоза составила 98 (16%) беременных, а при применении аспирина — у 48 (4%) ($p = 0,028$). Однако, по мнению Romero и соавт. (1988), в общей популяции частота гестоза составляет 10%, а в работе Crandon, Isherwood (1979) она составила 16%. Поэтому самый важный вывод из этой работы следует о том, что при применении аспирина был очень низкий риск развития гестоза (4%). Первое рандомизированное клиническое исследование в профилактике преэклампсии мы находим в сообщениях Beaufilet и соавт. в 1985 г. Авторы идентифицировали 102 пациента с высоким риском развития гестоза (токсемия в тяжелой форме, ВУЗР, или мертворождения), а также наличием хронической артериальной гипертензии. Беременные были включены в исследо-

вания, начиная с I триместра беременности и были рандомизированы при получении 300 мг дипиридамола и 150 мг аспирина за день до срока родов (50 беременных) или без лечения (50 беременных) — контрольная группа. Плацебо не использовалось. 9 беременных были исключены из исследования в связи с самопроизвольным выкидышем. В группе беременных, получавших антитромбоцитарную терапию, отмечено существенное уменьшение частоты преэклампсии (гипертензия и протеинурия) (13% против 0%); перинатальная смертность (11% против 0%) и развитие тяжелой ВУЗР (8% против 0%). В то же время существенно отметить, что частота гипертензии беременных (гипертензия без протеинурии) не отличалась в обеих группах. Не отмечено геморрагических осложнений ни у матери, ни у новорожденного. Однако с современных позиций следует заметить, что доза аспирина 150 мг/день представляется завышенной, так как вызывает почти полную ингибицию циклооксигеназы тромбоцитов, и более низкие дозы могут быть также эффективны. Несмотря на эти замечания, следует отметить, что это первое рандомизированное исследование показало эффект в профилактике данного заболевания. Wallenburg и соавт. (1986) провели также рандомизированное, плацебоконтролируемое с двойным слепым опытом исследование с использованием низких доз аспирина у первобеременных, которые обнаружили повышение прессорного ответа во время инфузии ангиотензина II в 28 нед беременности. С этой целью у 207 первобеременных провели этот тест с АП. При отклонениях в тесте 46 беременных были рандомизированы с целью получения аспирина в дозе 60 мг/день или плацебо. Установлено, что все случаи развития преэклампсии отмечены в плацебо-группе. Существенно, что в группе с применением аспирина не выявлено преждевременных родов, а частота маловесных детей с учетом срока гестации была 19% против 39% — в группе леченных аспирином и в контрольной группе соответственно. В I наблюдении отмечена антенатальная смерть плода, и в контрольной группе одна неонатальная смерть новорожденного, вторичного характера за счет ВУЗР и некротического энтероколита. Не выявлено осложнений у матери в виде геморрагий. Таким образом, авторы показали: применение низких доз аспирина, начиная с 28 нед, может

профилактировать гестоз у беременных группы риска. Это исследование показало, что применение аспирина является эффективным способом в профилактике преэклампсии у первобеременных группы риска, а также то, что профилактика должна начинаться с 28 нед беременности и быть эффективной, а добавление дипиридамола не требуется, как это впервые было рекомендовано Beaufils и соавт. (1985). Wallenburg и соавт. (1986) отметили уменьшение на 45% частоты гестоза в группе беременных, у которых применялся аспирин. Однако нужны дальнейшие исследования на больших количествах наблюдений и необходимо тщательно изучить все возможные потенциальные риски для плода и новорожденного ребенка.

3.3. АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ВЕЩЕСТВА И ВНУТРИУТРОБНАЯ ЗАДЕРЖКА РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Идиопатическая ВЗРП связана с уменьшением маточно-плацентарной перфузии, активацией тромбоцитов и тромбозом в маточной и плацентарных артериях (Stuart et al., 1981, и др.). Wallenburg и соавт. (1987) в контролируемом, нерандомизированном исследовании у 24 беременных с ВЗРП в анамнезе двукратно получали от 1 до 1,6 мг/кг аспирина и 225 мг дипиридамола в день с 16 до 34 нед беременности, и 27 беременных составили контрольную группу, получивших общепринятое лечение, но без аспирина и дипиридамола. ВЗРП в контроле (< 10 перцентилей) составило 61% и 13% — в группе с аспирином и дипиридамолом соответственно. Данное сочетание веществ не вызвало побочных эффектов у матери и новорожденного ребенка. Таким образом, применение антитромбоцитарных лекарств обеспечивает профилактику развития ВЗРП.

При изучении потенциального риска применения аспирина важно учитывать, что аспирин переходит через плаценту, и равновесие между уровнями аспирина в плазме крови матери и плода достигается в течение 60–120 мин после приема препарата (Neumann, 1985). Обычно рассматривается риск применения аспирина: при врожденных аномалиях плодов, кровотечении у новорожденного, закрытии ductus и персистенции

плодового кровообращения. В двух ранних исследованиях сообщалось, что применение аспирина во время беременности связано с повышением риска врожденных аномалий (Richard, 1969; Nelson, Horfiar, 1971). Однако в последующем эти данные были тщательно проанализированы в коллаборативном перинатальном проекте, основанном на большом количестве клинических наблюдений (14864) с применением аспирина в первые 16 нед беременности, и не выявлено повышения частоты врожденных пороков развития (Slone et al., 1976). Однако более специфический анализ этих данных показывает, что применение аспирина связано с риском повышения коарктации аорты, а также транспозиции больших артерий, тетрады Фалло и truncus arteriosus (Zeirler, Rothman, 1985). Таким образом, анализируя эти данные, можно заключить, что аспирин может повышать риск врожденных заболеваний сердца с 0,2% до 0,4%. Romero и соавт. (1988) полагают, что риск для плода аспирина является чрезвычайно малым и он может применяться после окончания органогенеза у плода. Согласно современным исследованиям Wladimiroff (1998), посвященным врожденным порокам сердца, их эпидемиологии и влиянию на плод, следует отметить, что распространенность важнейших врожденных пороков сердца составляет 3 на 100 живых новорожденных (Fleug, 1980). Из других исследований известно, что врожденные заболевания сердца встречаются в диапазоне от 2 до 12 на тысячу родов (Mesazaros, 1980; Campbell, 1973) и в последние годы их число повышается. Возрастание количества врожденных пороков развития сердца в последние годы связывают с улучшением диагностики незначительных поражений, в особенности, дефектов межжелудочковой перегородки (Martin, 1989), в то время как реальная частота остается прежней. В настоящее время наиболее приемлемой следует считать частоту 8 на тысячу живых новорожденных (Campbell, 1989). Дефекты межжелудочковой перегородки составляют наибольшую группу (около 30% от всех пороков сердца), за ними по частоте встречаемости следуют: открытый аортальный проток, дефект межпредсердной перегородки, стеноз легочной артерии (каждый около 10%), тетрада Фалло и коарктация аорты (около 7% каждый), аортальный стеноз и транспозиция крупных сосудов (около 5% каждый). Эти пато-

логии охватывают практически 85% всех пороков развития сердечно-сосудистой системы, выявляемых у детей. Wladimiroff (1998 б) указывает, что наличие в анамнезе беременной женщины факторов риска развития врожденной патологии сердца у плода является показанием для расширенного пренатального ультразвукового обследования.

Наличие патологии развития сердца у родителей, их детей, близких родственников, указаний на генетические синдромы, а также заболевания матери, такие как сахарный диабет I типа, аутоиммунные коллагеновые болезни, фенилкетонурия, перенесенные при беременности краснуха или воздействие тератогенных агентов, в настоящее время рассматриваются как факторы риска по развитию врожденной сердечной патологии у плода. По данным автора, в отделении пренатальной диагностики университетского госпиталя Роттердама за 10 лет эхография плода была проведена у 2852 женщин высокого риска по развитию заболеваний сердца. Общая частота встречаемости составила 2,5% для всех ВПР и 1,5% для пороков сердца (2,8% и 1,7%), соответственно, если включить недиагностируемые пороки. Хотя эти данные практически совпадают с частотой ВПР в общей популяции, доля пороков сердца почти в два раза выше, что подтверждает рост риска данной патологии в популяции. Copel и соавт. (1987) сообщили и о еще большей частоте встречаемости пороков сердца у плодов при беременности, осложненной задержкой развития плода, многоводием или маловодием и др. Развитие сердца характеризуется морфогенезом, ростом и изменением гемодинамики. У плода человека нормальная и патологическая анатомия сердца может быть изучена при помощи диагностического ультразвука, начиная с 18–20 недель беременности (Allan et al., 1986; Copel et al., 1987). В результате дальнейших исследований в области трансвагинального диагностического ультразвука в ряде статей появились сообщения о выявлении врожденных пороков развития уже при сроке беременности 14 недель (Gembruh et al., 1993).

Озабоченность в отношении геморрагий у новорожденных после приема аспирина матерью происходит после сообщения о смерти плода от геморрагического инсульта, проявившегося после интоксикации матери салицилатами и описанного в

1948 г. В последующем геморрагические осложнения были отмечены у 3 новорожденных из 14 детей, подвергшихся воздействию аспирином, по сравнению с 1 ребенком из 17 детей в контроле (Bleyer, Breckenridge, 1970).

In vitro продемонстрировано ухудшение агрегации тромбоцитов в крови новорожденных в условиях применения их матерями аспирина (Bleyer, Breckenridge, 1970; Mull, Hathaway, 1970; Corby, Schulman, 1971). Более того, показано, что тромбоциты новорожденных детей более чувствительны к влиянию аспирина по сравнению с тромбоцитами матери (Corby, Schulman, 1971). В последующем изучении в ретроспективном плане внутричерепных кровоизлияний у недоношенных детей (< 34 нед или с массой детей < 1500) показало очевидное преобладание этого осложнения при приеме матерью аспирина (12/17 против 31/71 (Rumack и et al., 1981). Однако, по мнению Soller, Stander (1981), эти материалы должны восприниматься критически как в плане диагностики этого осложнения, так и статистической обработки результатов. Несмотря на это, в других исследованиях документировано повышение распространенности клинических симптомов геморрагий (петехии, гематурия, кефалогематома, кровоизлияния в субконъюнктиву) у новорожденных детей, матери которых получали при беременности аспирин в дозах от 300 мг до 1500 мг на протяжении 10 дней до родоразрешения (Stuart et al., 1982). Недавно Forestier и соавт. (1985) изучили эффекты 600, 400, 200, 100 и 50 мг аспирина на функцию тромбоцитов матери и плода. Образцы крови получали при кордоцентезе через 3 ч после приема матерью аспирина в однократной дозе. Дозы аспирина от 600 до 200 мг были связаны с полным угнетением агрегации тромбоцитов у матери и плода. Дозы аспирина 100 мг и 50 мг оказывали ингибирующий эффект на 85% и 70% соответственно у матери и 100% угнетение обеих доз у плода. Постоянство этих сообщений призывает к осторожности. Дальнейшие рандомизированные клинические исследования оказались достаточными для определения границ и установления того факта, что профилактическое применение аспирина повышает частоту внутричерепных кровоизлияний. В одном сообщении указывалось, что прием аспирина в первой половине беременности был связан со снижением на

10 пунктов интеллектуального развития в 4-летнем возрасте (Streissguth et al., 1987). Напротив, в большом совместном перинатальном исследовании Klebanoff, Brendes (1988) обнаружили повышение интеллекта на 2,1 пункта у детей, родившихся у 10159 женщин, получавших аспирин в первой половине беременности (до 20 нед беременности), по сравнению с контрольной группой, включающей 9067 детей.

3.4. АСПИРИН И ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК

Функциональное закрытие протока происходит в течение 10–15 ч после рождения и регулируется балансом вазоконстрикции кислородом и вазодилатирующего эффекта ПГЕ₂ (Сlyman, 1987). Анатомическое закрытие обычно заканчивается на 3-м месяце жизни. У недоношенных детей артериальный проток закрывается позже, как правило, с 8-й по 10–12-ю нед. На 3-м мес жизни артериальный проток бывает закрытым очень редко. Причина незакрытия протока неясна: аномальная структура стенки протока, отклоняющееся от нормы течение биохимических процессов. Главный стимул — повышение содержания кислорода в крови. Возможно, играет роль вазоконстриктивный пептид брадикинин, который обнаруживается некоторое время после рождения, оказывает сосудорасширяющий эффект на сосудистую систему легких и в то же время суживающий эффект на проток. Простагландины действуют на стенку протока расслабляюще и поддерживают его открытым (У. Штайнгер, К. Э. Мюлендаль, 1996). Использование антипростагландинов при беременности может оказывать потенциальный эффект на его закрытие (Witter, Niebyl, 1986). Это обстоятельство привлекло внимание клиницистов после того, как был сообщен случай лечения острого артрита при беременности аспирином в течение 2 недель в сроки беременности от 35 до 37 нед. Новорожденный родился с врожденной сердечной недостаточностью, которая разрешилась спонтанно в течение 24 ч. Это наблюдение дало основание предположить, что при лечении аспирином происходит в антенатальном периоде закрытие артериального протока и является этиоло-

гическим фактором преходящей врожденной сердечной недостаточности (Arcilla и соавт., 1969). В последующем ряд экспериментальных исследований показал, что применение ингибиторов циклооксигеназы в поздние сроки беременности приводит к сужению артериального протока (Sharpe, 1975; O'Leary et al., 1975; Sharpe et al., 1975; Heymann, Rudolph, 1975; Powell, Cochrane, 1978). В одной работе при ультразвуковом исследовании было показано, что индометацин приводил к сужению артериального протока (Moise et al., 1988). Несмотря на все эти эксперименты, в ряде контрольных исследований было показано, что антипростагландины, используемые при лечении преждевременных родов, не выявили в клинических условиях сужения артериального протока (Van Kets et al., 1979; Niebyl et al., 1980; Dudley, Hardie, 1985; Niebyl, Witter, 1986), а также при применении аспирина с целью профилактики развития гестоза. Более того, обширные совместные исследования, основанные на анализе большого количества беременных женщин (10 159 беременных), показывают, что применение аспирина во время беременности не связано с мертворождениями, неонатальной смертью или уменьшением массы плода, что было подтверждено и другими исследователями (Shapiro et al., 1976), основанными на анализе 14 956 беременных без применения аспирина и 24 866 беременных с применением аспирина, 1515 беременных с высокими дозами аспирина. В отдельных сообщениях указывается, что введение лекарств, оказывающих антипростагландиновое действие, может быть связано с неонатальной легочной персистенцией или с синдромом персистирующего фетального кровообращения (Manchester et al., 1976; Csaba et al., 1978; Grella, Zanol, 1978; Levin et al., 1978; Goudie et al., 1979; Rubaltelli et al., 1979; Wilkinson et al., 1979). В начальных наблюдениях беременные получали от 2,4 до 3,2 г аспирина в день в начале беременности (Levin et al., 1978). В некоторых других сообщениях указывается возможное уменьшение образования сурфактанта (Bustos et al., 1978) и уменьшение экскреции мочи у плода (Novy et al., 1974; Cantor et al., 1980; Gamissans, Balasch, 1984).

Как известно, агрегация тромбоцитов, свертывание крови и образование тромба — механизмы, в норме направленные

на поддержание гомеостаза, являются также конечным звеном в цепи многих патологических процессов, имеющих место при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Безопасные и эффективные методы лечения и профилактики этих патологических процессов тромбообразования продолжают развиваться и совершенствоваться.

Ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин) необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование, соответственно, тромбоксана A_2 (ТХА₂) и простаглицлина. Кроме подавления вызываемой ТХА₂ активации тромбоцитов АСК не вмешивается в другие физиологически важные механизмы агрегации тромбоцитов; вследствие этого использование АСК сопровождается лишь небольшим увеличением риска кровотечения. Побочные эффекты АСК (аспирина) со стороны желудочно-кишечного тракта носят дозозависимый характер и минимальны при дозах, применяемых в качестве антиагрегантной терапии. Противопоказаниями к использованию АСК служат истинная аллергия и активное тяжелое внутреннее кровотечение. Относительные противопоказания, такие как положительный результат анализа кала на скрытую кровь или внутреннее кровотечение в анамнезе, должны соотноситься с показаниями к применению АСК на индивидуальной основе.

3.5. ДОЗИРОВКА

Применение АСК при ишемической болезни сердца свидетельствует об эффективности препарата в широком диапазоне доз — от 80 до 650 мг в день. Суточная доза 325 мг АСК в форме таблетки, растворяющейся в кишечнике, считается разумной начальной дозой в большинстве случаев (Д. А. Катлер, М. С. Рунге, 1998). Существует, однако, корреляция между увеличением дозы АСК и возрастанием частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Они встречаются реже при использовании аспирина в форме, растворяющейся в кишечнике. Следует также отметить, что до 25% людей в Соединенных Штатах «резистентны» к АСК, что про-

является в отсутствии значительного ингибирования циклооксигеназы при применении стандартных доз препарата.

3.6. ДИПИРИДАМОЛ (ПЕРСАНТИН)

Дипиридамо́л (персантин) — это уникальное соединение класса пиримидопиримидинов, обладающее способностью подавлять образование тромба и вызывать вазодилатацию. При исследованиях на людях синергизма между дипиридамолом и АСК не наблюдалось. Дозы, используемые в клинике и большинстве клинических исследований, составляют 75–100 мг 4 раза в день. При применении этих доз нарушение гемостаза минимальное, что позволяет безопасно использовать дипиридамо́л в околооперационном периоде.

3.7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ

Целесообразность широкого использования дипиридамо́ла у больных с заболеваниями периферических сосудов и сердечно-сосудистой системы в последнее время вызывает сомнения, так как клинические исследования показывают ограниченную эффективность препарата (Д. А. Катлер, М. С. Рунге, 1998).

Большие группы женщин были обследованы в связи с изучением действия салицилатов во время беременности, но выводы получены неоднозначные. В группе, состоявшей из 50 282 женщин, 9736 принимали аспирин во время первых 4 мес беременности по меньшей мере в течение 8 дней в течение одного или нескольких лунных месяцев; тератогенного действия аспирина не было выявлено (Slone et al., 1976). Однако теми же исследователями было установлено, что у принимавших аспирин беременных отмечается повышенная частота мертворождений, неонатальной смерти и снижения веса при рождении; такие результаты авторы получили при обследовании группы, состоявшей из 41 337 женщин, из которых 26381 принимали аспирин во время беременности («опосредованное воздействие»), а 1515 использовали этот препарат по

меньшей мере 8 дней в каждом лунном месяце на протяжении не менее 6 лунных месяцев (Shapiro et al., 1975). Таким же образом в группе, состоявшей из 144 женщин, регулярно принимавших аспирин во время беременности, была отмечена повышенная частота случаев перинатальной смертности и сниженной массы тела новорожденных (Turner, Collins, 1975). Влияние препарата на матерей в этой группе выражалось в развитии у них анемии и кровотечения в антенатальном периоде (Collins, Turner, 1975). У 103 женщин, получавших по меньшей мере 3,25 г аспирина в день в течение последних 6 мес беременности, средняя продолжительность беременности увеличивалась на 9 дней, а средняя длительность родов — на 5 ч, беременность длилась более 42 нед у 42% женщин этой группы по сравнению с 3% женщин в контрольной группе (Lewis, Schulman, 1973). Результаты, полученные при использовании другого метода статистической обработки данных, заставляли предполагать, что салицилаты являются тератогенами. Исследование 599 случаев развития расщелины нёба у плодов показало, что 14,9% таких новорожденных подвергались воздействию салицилатов в I триместре беременности, 11,5% — во II и 8% — в III триместре (Saxon, 1975). В группе, состоявшей из 833 рожениц, 22,3% принимали салицилаты во время I триместра беременности (Richards, 1969). Аналогичные результаты были получены при обследовании групп беременных, состоявших из 458 (Nelson, Forfar, 1971) и 2240 женщин (Notga et al., 1967).

В тех случаях, когда беременные принимали по 3 г аспирина в день в течение последней недели беременности, было отмечено развитие неонатальной пурпуры (Haslam, 1975) и кровоизлияний (Bleyer, Breckenridge, 1970) из-за дисфункции тромбоцитов и недостаточности фактора XII. Угнетение синтеза простагландинов, вероятно, служит причиной развития маловодия. Так, снижение количества околоплодных вод у восприимчивых к препарату мышей может вызывать фиксированное сгибание головы, обуславливающее нахождение языка в приподнятом положении между выступами нёба, препятствующее зарращению тканей нёба, в результате чего образуется расщелина нёба; эти эффекты были показаны при вве-

лении мышам кортизона (Harris, 1964) и при удалении околоплодных вод (Jost, 1969).

Введение салицилатов в последние 20 ч беременности приводило в 3 из 4 случаев к более высоким уровням их содержания в сыворотке крови новорожденных, чем в сыворотке крови матерей. Период полувыведения салицилатов в конце беременности составлял от 4,5 до 11,5 ч по сравнению с обычным его значением, равным 3 ч (Levy, Garrettson, 1974), что заставляет предположить понижение способности к связыванию. У новорожденных, которые подвергались воздействию принимаемых матерью салицилатов, остаточная способность связывания с альбумином взятой из пупочного канатика в сыворотке крови была значительно снижена ($p < 0,003$), хотя уровни общего содержания белка были в норме (Palmisano, 1969). В связи с тем, что салицилаты конкурируют с несвязанным билирубином за места связывания, они увеличивают опасность развития ядерной желтухи (Л. Вислицкий, 1987).

Кажется вероятным, что в ранние месяцы беременности во время ограниченного периода салицилаты являются тератогенными и что такой их эффект в этот период довольно явно выражен. Существование таких критических периодов было четко показано в экспериментах на животных (П. Г. Светлов, Г. Ф. Корсакова, 1954, 1957; П. Г. Светлов, 1959, 1960; Rychter, 1973).

В дополнение к его воздействиям в ранние сроки беременности аспирин, подобно другим ингибиторам простагландинсинтетазы, может влиять в поздних стадиях беременности на фетальный и перинатальный периоды развития. Простагландин E_1 (ПГЕ₁) расширяет артериальный проток и предотвращает его закрытие (Elliott et al., 1975; Rao, White, 1990), а индометацин — сильный ингибитор простагландинсинтетазы — способен вызывать его закрытие (Winter et al., 1977; Altschuler et al., 1979; Ahmed et al., 1991). Это предпочтительное внимание к данной проблеме остается в поле зрения современных исследователей. Так, Loudon и соавт. (1992) в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучили эффект низких доз аспирина на реактивность тромбоцитов и об-

разование TXB_2 в сыворотке у небеременных женщин, при нормальной беременности и при гипертензии беременных.

Аспирин назначался в дозе 60 мг 12 небеременным женщинам, 18 — с нормальной беременностью до 16 нед и 16 беременным с артериальной гипертензией беременных до 38 нед беременности. Как было показано в более ранних исследованиях, низкие дозы аспирина предохраняют от последующего развития преэклампсии (Beaufils et al., 1985; Wallenburg et al., 1986; Schiff et al., 1989). По данным Loudon и соавт. (1990), при нормальной беременности содержание TXB_2 в сыворотке крови не меняется. Ключевая роль в положительном влиянии аспирина может быть, вероятно, обусловлена изменением уровня свободного внутриклеточного Ca^{2+} в тромбоцитах (Kilby et al., 1989), который повышается в конце беременности. Не отмечено вредного влияния аспирина на мать и плод. При этом изменения в тромбоцитах наступают быстрее, чем клинические проявления гипертензии беременных.

Lindheimer (1993), рассматривая проблему гипертензии во время беременности и изучая АД при беременности (176 биопсий почек у беременных с АГ), пришел к выводу, что она может быть следствием преэклампсии (в 96 случаях), хронической гипертензии, первичной (19 случаев) или вторичной, обусловленной в основном предшествующим заболеванием почек (31 случай) и наслаиванием преэклампсии на существующую АГ. Преэклампсия чаще встречается у первобеременных, развивается незадолго до родов и характеризуется повышением АД, протеинурией (≥ 300 мг/сут), отеками, в тяжелых случаях поражением печени, гемолитической анемией и гиперкоагуляцией (HELLP-синдром). Характерна гиповолемия, несмотря на повышение в ряде случаев объема внеклеточной жидкости (отеки). Ограничение потребления натрия и диуретики не предупреждают развития преэклампсии, тогда как аспирин в дозах 60–80 мг/сут, ингибируя продукцию тромбоксана тромбоцитами, уменьшает частоту этого осложнения на 50% и более. При эссенциальной АГ у беременных прогноз в 85% случаев благоприятный. Для коррекции АД в этих случаях применяются допегит, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция. По данным Sibai и соавт. (1995), при применении низких доз аспирина у первобеременных, в последующем при

необходимости использования эпидуральной анальгезии в родах не выявлено корреляции между величинами кровопотери и геморрагиями у матери и новорожденного ребенка.

В обстоятельном исследовании Prestwell и соавт. (1995) аспирин применялся до 16 нед беременности (276 женщин) в группе высокого риска развития гипертензии беременных (1554 женщины). Без применения аспирина проанализировано 1278 беременных женщин и контроль — беременные низкого риска развития (10 000 женщин). Установлено, что низкие дозы аспирина улучшают профилактику гипертензии беременных. Hauth и соавт. (1995) изучили в сыворотке крови матери уменьшение тромбксана B_2 (ТХВ₂) при применении низких доз аспирина и улучшение исходов беременности. С этой целью было обследовано 606 первобеременных женщин с одноплодной беременностью, были рандомизированы при сроке 24 нед, когда назначили 60 мг аспирина или плацебо. Уровни ТХВ₂ были измерены в 29–31 нед и 34–36 нед беременности и в процессе родоразрешения. Установлено, что масса новорожденного была больше в группе женщин, у которых наблюдалось в 2 и более раз снижение уровня ТХВ₂, и также отмечено уменьшение частоты преэклампсии до 1,9% против 5,7% ($p = 0,016$); меньше была частота преждевременных родов (5,7% против 10,7%, $p = 0,32$), меньше количество маловесных детей с учетом срока беременности (2,95% против 7%, $p = 0,23$) и выше средняя масса новорожденных — 3314,0 против 3121 ($p = 0,0001$).

Таким образом, при уменьшении уровня ТХВ₂ в сыворотке крови матери в два и более раз отмечается меньшая частота преэклампсии и недоношенности, маловесных детей для данного срока беременности и более высокая средняя масса новорожденных. Hauth и соавт. (1993), Sibai и соавт. (1993) при назначении низких доз аспирина отметили снижение частоты преэклампсии, но без улучшения перинатальных исходов. На основании анализа, проведенного Национальным Институтом здоровья детей и развития человека у 3135 здоровых первобеременных женщин, получавших низкие дозы аспирина, обнаружена низкая частота преэклампсии в группе с аспирином (69/1485, 4,6%), чем в плацебо-группе (94/1500, 6,3%), что согласуется с работой Hauth и соавт. (1993). Однако эти авторы

не выявили дополнительного улучшения в плане снижения преждевременных родов, новорожденных с низкой массой при рождении или повышения средней массы новорожденных. Кроме того, авторы сообщили о повышении частоты отслойки плаценты в группе с аспирином (11 беременных) по сравнению с плацебо (2 беременные, $p = 0,01$). Результаты исследований Nauth и соавт. (1995) не обнаружили такой зависимости. Однако до настоящего времени не определена минимальная доза аспирина, необходимая для уменьшения в два и более раз уровня TXB_2 в сыворотке крови матери.

Преэклампсия проявляется повышением периферической сосудистой резистентности с вазоспазмом артериол и повреждением эндотелия. Характерная резистенция на прессорные эффекты сильного вазопрессора — ангиотензина II, которая проявляется при нормальной беременности, не определяется у беременных с преэклампсией. В сроки беременности от 24 до 28 нед 90% женщин, у которых впоследствии развилась гипертензия беременных, были существенно более чувствительны к инфузии АII, чем беременные, у которых не развилась преэклампсия (Gant et al., 1973). Используется также функциональная проба с поворотом тела беременной, предложенная Gant и соавт. (1987), которая применяется для выявления изменений реактивности сосудов у женщин, предрасположенных к развитию гипертензии в период беременности. Положительная проба во II триместре беременности имеет высокую прогностическую ценность для выявления беременных высокого риска по развитию тяжелых форм гестоза (Ф. Ариас, 1989). Проба считается положительной при повышении диастолического АД (ДАД) более чем на 10 мм рт. ст. после изменения положения тела. Материнская чувствительность на введение ангиотензина II может быть повышена при относительно высоких дозах ингибиторов циклооксигеназы (таких, как доза аспирина 500 мг или индометацина по 25 мг два раза в день) (Everett et al., 1978). Напротив, низкие дозы аспирина (81 мг) приводят к рефрактерному состоянию в ответ на прессорный эффект инфузии АII (Sanchez-Ramos et al., 1987; Spitz et al., 1988; Brown et al., 1990). Предположительным механизмом воздействия низких доз аспирина с развитием у матери рефрактерности к АII являются изменения в крови ма-

тери соотношения TXA_2 /простациклин/ PGI_2 /вазоконстриктор (вазодилатор), соотношение идет в пользу преобладания вазодилатора — PGI_2 , определяемого изменением их метаболитов TXA_2 и 6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$ (Schiff et al., 1989; Sibai et al., 1989). При этом дозы аспирина, необходимые для избирательного угнетения TXA_2 синтеза без одновременного влияния на синтез PGI_2 , являются очень низкими (Masotti et al., 1979; Ylikorkala et al., 1986). Эти дозы колебались в среднем 3,5 мг/кг массы тела женщины (или около 300 мг) с минимальным угнетением продукции PGI_2 . Spitz и соавт. (1988) и Brown и соавт. (1990) сообщили, что доза аспирина, равная 81 мг, существенно снижает соотношение TXB_2 /6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$. В то же время уровни TXB_2 в плацебо-группе были существенно выше, чем у беременных, получавших 100 или 500 мг аспирина. Hoogendijk, Cate (1980) сообщили, что при применении низких доз аспирина образование малондиальдегида в тромбоцитах прогрессивно снижается к 5% образования базального уровня в течение 10 дней. Sibai и соавт. (1989) сравнили эффективность 20, 60 и 80 мг аспирина и показали, что только дозы 60 и 80 мг существенно изменяют соотношение TXB_2 / PGI_2 в сторону вазодилатации. Недавно Schiff и соавт. (1989) показали, что у беременных, получавших 100 мг/день аспирина, имелось снижение на 35% соотношения TXB_2 /6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$, а в плацебо-группе, напротив, отмечено повышение этого соотношения на 51% по мере прогрессирования беременности. Более того, в работе Walsh (1985) было продемонстрировано, что плацентарная ткань женщин с преэклампсией образует больше TXB_2 и меньше 6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$, чем плаценты, полученные у женщин с нормальной беременностью. Таким образом, эта концепция выявила, что эйкозаноиды опосредуют сосудистую реактивность во время беременности, а изменение образования этих субстанций может приводить к развитию преэклампсии. Исследования Hauth и соавт. (1995) согласуются с данной концепцией, так как частота преэклампсии была отчетливо меньше у беременных женщин с длительным и непрерывным уменьшением в два и более раз уровня TXB_2 в сыворотке крови, рандомизированных от базального его уровня в 24 недели беременности.

Рандомизация (randomization) — процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы. Случайным распределением достигается отсутствие различий между двумя группами и, таким образом, снижается вероятность систематической ошибки в клинических исследованиях вследствие различий в этих группах по каким-либо признакам (Р. Флетчер и соавт., 1998). Однако надо отметить, что минимальная доза, снижающая уровни ТХВ_2 в два и более раз, остается неизвестной. По данным Brown и соавт. (1990), ежедневный прием аспирина в дозе 81 мг в течение 7 дней вызывает уменьшение в сыворотке крови уровня ТХВ_2 на > 90%, но одновременно эта же доза аспирина у 11 из 40 беременных женщин также существенно уменьшала уровни в плазме крови 6-кето- $\text{ПГФ}_{1\alpha}$ (пиктаграмм/мл), метаболита эндотелиального деривата вазодилатора ПГ_2 . Эти данные соответствуют предыдущему анализу в подгруппах с предварительно опубликованными данными по методу — *анализу в зависимости от назначенного лечения* (Intention to treat analysis) (Sackett, Gent, 1979; Р. Флетчер, 1998). Следует заметить, что при испытании с анализом данных в зависимости от назначенного или полученного лечения следует применить анализ в зависимости от лечения, назначенного при рандомизации, независимо от того, все ли пациенты на самом деле получали это лечение. Этот подход называется анализом в зависимости от назначенного лечения. Такой анализ в работе Nauth и соавт. (1993) показал улучшение при терапии аспирином исходов беременности. Schiff и соавт. (1989) также показали взаимосвязь между уменьшением ТХВ_2 уровней и существенным уменьшением частоты преэклампсии. Эти авторы отметили, что даже при назначении 18 мг аспирина у 40 беременных выявлено уменьшение уровня ТХВ_2 на > 60%. Таким образом, Nauth и соавт. (1995) показали, что при применении низких доз аспирина с уменьшением уровня ТХВ_2 в два раза или более в сыворотке крови достигаются уменьшение частоты преэклампсии, меньшее количество дородового излития околоплодных вод и родоразрешения в сроки менее 37 нед беременности, меньшее количество плодов с задержкой роста плода, большая пролонгированность сроков беременности и большая средняя масса новорожденных при

рождении, а также меньшее количество тяжелых форм преэклампсии. Vignog (1998) проанализировал ретроспективно 8-летний опыт лечения ВУЗР; в 1990–1991 гг. применялись гипертонические растворы глюкозы, в 1992–1993 гг. дополнительно назначался магния сульфат и далее — аспирин. Автор считает, что при выявлении гипомagneзиемии с ВУЗР терапию необходимо назначать сразу с применения магния сульфата. Аспирин является также очень важным агентом в профилактике и лечении ВУЗР при назначении оптимальной дозы — 100 мг/день. По данным А. Абухамад, М. Нажотт (1999), при ВУЗР, вызванной инфекцией и хромосомными аномалиями, лечение не разработано. При ВУЗР неустановленной этиологии единственный метод лечения — постельный режим. Раньше большое значение придавали питанию беременной. Однако последние исследования показали, что недоедание редко служит причиной ВУЗР. Эффективность пищевых добавок и витаминов в лечении ВУЗР оказалась невысока. Неэффективными оказались также назначение гепарина, β -адреностимуляторов, кровезаменителей и декомпрессия брюшной полости.

В работе Kalinka и соавт. (1999) наметились новые перспективы исследований эффективности лечения ВУЗР низкими дозами аспирина. Малые дозы аспирина улучшают маточно-плацентарный кровоток за счет изменения соотношения ПГ₂/ТХА₂ при терапии ВУЗР.

ВУЗР является одной из главных клинических проблем перинатологии, вызванной неспособностью развития адаптивных механизмов к внутриутробной жизни (Teberg и соавт., 1988). Терапия ВУЗР продолжает оставаться дискуссионной проблемой. Некоторые авторы отметили хороший эффект при назначении диеты с высоким содержанием белка, внутривенного введения глюкозы и аминокислот, β -адреномиметиков, солкосерила, витамина С и кислорода. Частой причиной ВУЗР является хроническая гипоперфузия плаценты. Как в случаях ВУЗР при преэклампсии, так и при идиопатической ВУЗР выявлена патология спиральных артерий, в частности сосудистого эндотелия, и нарушение соотношения простаглицлин/тромбоксаны (Khong и соавт., 1986; Redman, 1990; Walsh, 1985).

Профилактика ВУЗР малыми дозами аспирина показана в ряде исследований, в частности при изменении аспирина в дозе 0,5–1,5 мг/кг веса (Schiff et al., 1991; Trudinger et al., 1988; Uzan и соавт., 1991; Wallenburg, Rotmans, 1987). Kalinka и соавт. (1999) у 31 беременной изучили в динамике массу плода у 22 женщин. Так, при первом исследовании масса детей составила $2235,8 \pm 411,6$ г и $2232,0 \pm 386,2$ г — в контроле. При повторном исследовании в динамике в контроле масса детей составила $2478,9 \pm 414,9$ г против $2714 \pm 548,8$ г. Таким образом, выявлено повышение массы тела новорожденных на $478,46 \pm 239,82$ г, а в контроле — $246,67 \pm 179,32$ г ($p < 0,05$). Бипаритетальный размер между I и II исследованиями составил соответственно $4,23 \pm 2,02$ против $1,67 \pm 1,83$ в контроле ($p < 0,01$).

Аспирин в соответствующих дозах угнетает циклооксигеназу и, таким образом, снижает уровень ТХА_2 и изменяет соотношение простаглицлин/тромбоксаны в сторону простаглицлина ($\text{ПГ}\text{I}_2$) (Wallenburg, Rotmans, 1987; Redman, 1990). Аспирин в дозах 0,5–2 мг/кг необратимым образом угнетает синтез ТХА_2 в тромбоцитах, но не изменяет образование простаглицлина в эндотелии сосудов (Masotti et al., 1979). В ряде исследований показана эффективность аспирина в профилактике и лечении ВУЗР (Trudinger et al., 1988; Schiff et al., 1991; Uzan et al., 1991; Wallenburg, Rotmans, 1987; Schiff et al., 1989). Показано, что с применением аспирина в дозах 100–150 мг/день (Schiff et al., 1989; Spitz et al., 1991) при курсе лечения 21 день снижается концентрация ТХВ_2 (метаболит ТХА_2) на 46,7%, а соотношение $\text{ТХВ}_2/6\text{-кето-ПГ}\text{F}_{1\alpha}$ (метаболит $\text{ПГ}\text{I}_2$) на 34,7%. Схожий эффект отмечен в работе Spitz и соавт. (1988) и в работе Kalinka и соавт. (1999) при курсе лечения 7–10 дней. По данным Uzan и соавт. (1991), при приеме аспирина 150 мг/день профилактический прием аспирина был существенно выше, чем в группе беременных с плацебо (2751 г против 2562 г., $p < 0,02$), что также соответствует результатам Kalinka и соавт. (1999). При этом ВУЗР была в два раза чаще в контроле по сравнению с группой беременных с использованием аспирина (26% против 13%, $p < 0,02$). Trudinger и соавт. (1988) отметили существенное повышение массы тела новорожденных (526 г), окружности головки на 1,7 см и массы

плаценты на 136 г в группе с патологическим доплером в пупочной артерии при приеме аспирина в дозе 150 мг/день в течение 30 дней по сравнению с контролем, но недостатком работы является небольшое количество наблюдений (14 и 20 беременных женщин соответственно). Schiff и соавт. (1989) при применении низких доз аспирина (100 мг/день) отметили повышение массы детей лишь у беременных. Kalinka и соавт. (1999) не изучали влияние аспирина при наличии у беременной АГ, сахарного диабета, заболеваний почек, а изучили только случаи с идиопатической ВУЗР.

Аспирин особенно эффективен у первородящих старшего возраста (≥ 30 лет). Это может быть связано с более выраженными изменениями в сосудах и отклонениями в системе кровообращения у этих беременных женщин. Подкупает низкая стоимость аспирина, нет показаний для госпитализации женщин в стационар, и можно этих беременных женщин лечить в амбулаторных условиях при отсутствии побочных эффектов у матери и плода (Louden et al., 1994). Таким образом, лечение аспирином уменьшает частоту ВУЗР и повышает массу плодов при их отставании в развитии. Лечение аспирином более эффективно по сравнению со стандартной терапией, особенно у первородящих старшего возраста (≥ 30 лет). Низкие дозы аспирина, по данным Kalinka и соавт. (1999), не вызывают побочных эффектов у матери и плода, но, учитывая малое количество наблюдений, необходимы более обширные исследования. Эти данные, об эффективном использовании аспирина с целью профилактики и лечения ВУЗР аспирином, подтверждаются также совместными исследованиями о применении низких доз аспирина с целью профилактики преэклампсии, основанные на большом количестве клинических наблюдений у 9346 беременных женщин. Отмечена нормализация маточно-плацентарного кровотока при применении аспирина у беременных с повышенным уровнем в сыворотке крови альфа-фетопротеина и патологическими показателями доплерометрии (Hamid et al., 1994).

Особое место занимают работы, отражающие метаболизм, фармакодинамику и фармакокинетику аспирина и изменения в системе мать — плацента — плод при его использовании. Вот уже почти 120 лет ацетилсалициловая кислота (аспирин)

остается наиболее широко применяемым во всем мире лекарством, и с каждым годом открываются все новые области его применения. Наряду с использованием в качестве анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего средства аспирин применяется для предупреждения тромбозов при инфаркте миокарда, инсульте, приступах стенокардии, тромбоэмболическом синдроме. Было установлено угнетающее действие аспирина на синтез тромбоксана A_2 и PGE_2 -веществ, участвующих в тромбообразовании, изучен также молекулярный механизм действия аспирина на синтез простагландинов. Имеются данные о благоприятном влиянии аспирина при задержке развития плода вследствие патологии плаценты, чаще всего плацентарной недостаточности и других заболеваний.

Изучение внепеченочного метаболизма и распределение ацетилсалициловой кислоты в сосудистом русле животных показало, что в низких дозах препарат ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) в тромбоцитах и портальных сосудах печени в большей мере, чем в периферических артериях, а в последних — в большей мере, чем в венах (Cossum и соавт., 1986). Наряду с работами, указывающими об улучшении состояния плода при ВУЗР с применением аспирина, в работе Lucas и соавт. (1987) показано, что длительное применение салицилатов у кроликов приводит к ВУЗР/гипотрофии плода. Исследование проведено на 11 кроликах, которым во время беременности в/в вводили различные дозы салицилатов. Выявлена отрицательная корреляция между концентрацией салицилатов в крови плода и его массой тела. Масса плаценты и печени плода была снижена как при низком, так и при высоком содержании препаратов в крови матери. Уменьшение массы мозга отмечено только при высоком содержании салицилатов в крови матери. Таким образом, длительное применение салицилатов во время беременности в III триместре приводит у кроликов к зависящему от дозы снижению массы тела плода с развитием асимметричной гипотрофии (ВУЗР). Согласно Winick (1971), нормальное развитие эмбриона и плода условно делят на три фазы. Первая охватывает период с 1-й по 16-ю неделю внутриутробного развития, когда происходит быстрое увеличение количества клеток. В дальнейшем, с 16-й по 32-ю неделю, де-

ление клеток замедляется и они начинают увеличиваться в размерах. С 32-й недели внутриутробного развития деление клеток почти прекращается. Не исключено, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты оказывают влияние на сосудосуживающий эффект ангиотензина II и концентрацию простагландинов в крови беременных женщин, чувствительных к ангиотензину II. Известно, что протеинурия и гипертензия во время беременности могут быть связаны с нарушением баланса между простаглицлином и тромбоксаном A_2 . Аспирин (81 м/сут в течение недели) применяли у беременных женщин, чувствительных к АП, начиная с 32-й недели. Продукция тромбоксана A_2 , простаглицлина и ПГЕ₂ значительно снижалась. Уровень тромбоксана A_2 снижался значительно больше, чем уровень простаглицлин/тромбоксан A_2 увеличивался. Spitz и соавт. (1988) подтверждают гипотезу о том, что частота гипертензии беременных уменьшается после применения низких доз аспирина в результате избирательной ингибции тромбоксана A_2 . Идентичная закономерность, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты ингибируют выработку тромбоксана, но не простаглицлина артериями плаценты человека, была показана в работе Thorp и соавт. (1988). Изучено влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты на выработку простаглицлина и тромбоксана в условиях с добавлением сосудосуживающих доз ангиотензина II и без такового. С этой целью культивировали хориальные пластинки и в культуральную среду добавляли тромбоксан и простаглицлин. Скорость выработки простаглицлина в контрольных культурах, а также в культурах после добавления аспирина, АП и аспирина с АП была одинаковой. Средняя скорость выработки тромбоксана после добавления аспирина и АП с аспирином была значительно ниже, чем в контрольных культурах и культурах, в которые добавляли только АП. Таким образом, низкие дозы аспирина значительно снижают выработку тромбоксана артериями плаценты в условиях с добавлением и без добавления сосудосуживающих доз АП.

В более ранних экспериментальных исследованиях на собаках было показано тератогенное действие ацетилсалициловой кислоты при в/м введении в дозах 100 и 400 мг/кг ежедневно, начиная с 15-го по 22-й день и с 23-го по 30-й день

беременности. При дозе аспирина 400 мг/кг возрастала гибель эмбрионов и отмечены аномалии развития (на 23–30-й дни беременности): расщелина нёба, пороки развития сердечно-сосудистой системы плода, отеки и замедление маточно-плацентарного кровообращения (Robertson и соавт., 1979).

Thiessen и соавт. (1979) изучена проницаемость аспирина через плаценту у овец в конце беременности. Установлено, что ацетилсалициловая кислота проникает через плаценту, и равновесие концентрации между матерью и плодом достигается через 40 мин. Обращает внимание, что аспирин оказывает необратимое воздействие на циклооксигеназу арахидоновой кислоты. В этой связи не исключается возможность ее влияния на биосинтез простагландинов.

Отмечено изменение реакции системы кровообращения на ангиотензин II у беременных крольчих после введения ацетилсалициловой кислоты (эксперимент проведен на 50 крольчихах под уретановым наркозом). Показано, что введение ацетилсалициловой кислоты усиливает сосудосуживающий эффект АП (Paradowski et al., 1986). Jacobson и соавт. (1991) также показали, что аспирин переходит через плаценту (эксперимент проведен на перфузируемом котиледоне плаценты человека), и у плода в первые 5 мин средняя концентрация аспирина составляет $0,55 \pm 0,6 \times 10^{-5}$ моль/л, а через 20 мин снижается до $0,39 \pm 0,07 \times 10^{-5}$ моль/л. Nelson, Walsh (1989) указывают на то обстоятельство, что низкие дозы аспирина используются для лечения преэклампсии и ВУЗР, но физиологические механизмы этого воздействия не ясны. Аспирин изучался в концентрации 1×10^{-4} или 1×10^{-5} моль/л. В концентрации 1×10^{-4} моль/л аспирин устранял образование тромбксана в целой ворсине и в целой ткани плаценты. Та же доза аспирина угнетала образование простагландина в изолированной внутренней части ворсины, но не в целой ворсине и не в изолированном трофобласте. Можно полагать, что аспирин может избирательно угнетать образование тромбксана в целой плаценте и ворсинках и дифференцированно влиять на образование тромбксана и простагландина в трофобласте, а также внутренней части ворсин. Fitzgerald и соавт. (1987) показали, что при даче матери 40 мг аспирина отмечалось снижение метаболитов тромбксана в моче беременных

женщин. Nelson, Walsh (1989) показали, что нормальная плацента, в частности ворсинки, образует тромбоксан и равное количество простаглицлина, а при преэклампсии отмечено в 7 раз больше образование тромбоксана. Авторы также обнаружили, что трофобласт образует преимущественно тромбоксан, а внутренняя часть ворсин, выделенная в чистом виде из трофобласта, образует в 6–9 раз больше тромбоксана по сравнению с простаглицлином. Ylikorkala и соавт. (1986) при даче матери в родах 100 мг аспирина отметили в пупочной крови содержание аспирина с 1×10^{-5} моль/л до $0,9 \times 10^{-4}$ моль/л. Уровни салицилата в ткани могут быть в 10 раз выше, чем в сыворотке крови. Vucchi и соавт. (1986) показали, что даже при приеме внутрь относительно высоких доз аспирина (1 г) он не оказывает эффекта на синтез простаглицлинов почки у здоровых субъектов и он безопасен при почечной недостаточности и артериальной гипертензии. Werler и соавт. (1989) показали, что использование аспирина в ранние сроки беременности во время органогенеза, в частности формирования сердца, не выявили повышения риска пороков развития сердца или повышения риска аортального стеноза, коарктации, гипоплазии левого желудочка, транспозиции больших сосудов. Это исследование было основано на большом эпидемиологическом обследовании 8613 новорожденных в 118 госпиталях, клиниках и перинатальных центрах ряда штатов США за период 1976–1986 гг. и 1983–1985 гг. Sureau (1991), на основании анализа материалов 17 перинатальных центров во Франции, показал, что частота ВУЗР при применении аспирина была существенно меньше (13% против 26% на контроле), а средняя масса новорожденных была на 225 г больше, а в двух селективных группах даже отмечено увеличение на 346 г. В то же время не выявлено различий при применении одного аспирина и сочетания аспирина и дипиридамола. Это может быть связано или с отсутствием эффекта дипиридамола или его недостаточной дозой, или отсутствием эффекта как антиромбоцитарного воздействия. По мнению Takashima и соавт. (1992), ВУЗР, внутриутробная гибель плода и преэклампсия имеют много общих механизмов: уменьшение маточно-плацентарной перфузии, потеря вазодилатирующего эффекта спиральных артерий с последующим развитием процессов тромбоза.

Эти процессы объясняются нарушением баланса между образованием простагличлина и тромбосана А₂. Для выяснения механизма действия аспирина при этих осложнениях беременности авторы изучили мобилизацию ионизированного внутриклеточного Са⁺⁺, который существенно снижается после этой терапии, в тромбоцитах. При этом не отмечено неблагоприятного воздействия на мать и плод, а отложение фибрина в плаценте отмечено только у 2 из 8 наблюдений и у 6 — не отмечено никаких патологических изменений со стороны плаценты после применения аспирина. Концентрация ацетилсалициловой кислоты при длительном применении (свыше 6 нед) начинает снижаться в плазме крови, а ее метаболит повышается (Owen и соавт., 1989).

Таким образом, применение низких доз аспирина (60–81 мг) находит все более широкое применение для профилактики и лечения ряда осложнений беременности за счет изменения биосинтеза простагличлинов. Кроме того, аспирин может улучшить перинатальные исходы. Аспирин быстро абсорбируется из желудка и верхних отделов кишечника, т. е. практически 80–100% аспирина абсорбируется организмом. В сыворотке крови салицилаты обычно определяются уже через 5–30 мин после приема в виде таблеток или раствора. Пик концентрации обычно достигается через 0,25–2 ч. Pederson, Fitzgerald (1984) исследовали дозозависимую кинетику аспирина у небеременных женщин при приеме однократной дозы 20, 40, 325 и 1300 мг и показали, что связывание аспирина при однократном приеме равняется 325 мг препарата при его длительном применении. Авторы заключили, что фармакокинетика не зависит от дозы применяемого аспирина. Аспирин угнетает синтез простагличлинов, и при применении очень низких доз (< 80 мг) циклооксигеназа тромбоцитов угнетается более выражено, чем циклооксигеназа эндотелиальных клеток. Таким образом, лечение аспирином в низких дозах может изменять баланс между простагличлином и тромбосаном (Sibaï et al., 1989). Кроме того, авторы обнаружили, что снижение образования тромбосана на 98% от базального уровня наступает уже через неделю после приема 80 мг/день аспирина во время беременности, а доза 60 мг/день снижает образо-

вание тромбксана в эритроцитах через 1 неделю лечения и на 97% после 2 недель терапии.

Так как аспирин быстро переходит через плаценту, то существенные концентрации его могут быть обнаружены в крови пуповины и новорожденных детей (Palmisano, Cassady, 1969). Авторы из 272 образцов крови новорожденных обнаружили уровни салицилатов свыше 1 мг/дл у 26 детей (9,5%), а Ylikorkala и соавт. (1986) при даче 100 мг и 500 мг аспирина в родах выявили в крови пуповины существенно более высокие уровни салицилатов после приема высоких доз аспирина и, кроме того, показали, что прием 500 мг аспирина угнетает у плода и новорожденного продукцию как простаглицлина, так и тромбксана, в то время как доза 100 мг аспирина угнетает преимущественно синтез фетоплацентарного А₂ без влияния на простаглицлин у новорожденных детей.

3.8. КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АСПИРИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Имеется ряд клинических показаний для использования аспирина при некоторых осложнениях беременности (см. таблицу № 25).

Таблица 25

Клиническое использование низких доз аспирина при беременности

Профилактика преэклампсии
Профилактика ВУЗР (внутриутробной задержки роста плода)
Иммунологические состояния, связанные с внутриутробной гибелью плода
Обнаружение антител к кардиолипиновому антигену
Волчаночный антикоагулянт
Антифосфолипидный синдром
Дефицит протеина
Повышение агрегации тромбоцитов
Артериальная тромбоэмболия
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Показано в ряде исследований, что применение аспирина в низких дозах уменьшает количество преэклампсии и ВУЗР.

Особое внимание необходимо обращать на иммунологический статус при привычном невынашивании, антенатальной гибели плода, тромбоцитопении и артериальном и венозном тромбозе. Показано, что сочетание низких доз аспирина (60–80 мг) и преднизон (20–80 мг/день) улучшают исход беременности и предохраняют от тромбоэмболических осложнений при беременности. Антифосфолипидный синдром встречается редко, однако вследствие тромбоза сосудов и инфарктов плаценты резко повышается риск привычного аборта (Lubbe, Liggins, 1988). Для лечения используют малые дозы гепарина п/к, малые дозы аспирина (75 мг/сут внутрь), а также преднизон 20–60 мг/сут внутрь. Аспирин и гепарин более эффективны и оказывают меньшее побочное действие, чем преднизон (Cowchock et al., 1992).

3.9. АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АСПИРИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Имеется ряд сообщений, в которых описываются побочные эффекты применения аспирина для матери, плода и новорожденного ребенка (см. таблицу № 26).

Анализ данных литературы по изучению побочных эффектов при использовании аспирина остается противоречивым. Ряд потенциальных побочных эффектов у новорожденного также остается неясным. Обзор мировой литературы все же показывает, что больших и выраженных побочных эффектов при длительном применении во время беременности не выявлено. Применять аспирин в неотложном акушерстве нецелесообразно. При длительном применении аспирина во время беременности врач должен проводить интенсивное наблюдение за состоянием матери, плода и новорожденного ребенка. Учитывая опасность тератогенного эффекта аспирина, его не следует применять до 13-й недели беременности. Некоторые авторы не рекомендуют применять его во II триместре, однако современные данные показывают, что его можно применять до момента родоразрешения без каких-либо осложнений (Barton, Sibai, 1991).

Мониторинг этих матерей должен включать угрожающие признаки кровотечения, УЗИ для определения состояния плода, объема околоплодных вод и роста плода и оценки возможного кровотечения у новорожденного ребенка. Это позволяет выявить эффективность и безопасность при применении аспирина во время беременности.

Таблица 26

Потенциально неблагоприятные эффекты при длительном применении аспирина при беременности

I. Мать

Пролонгирование беременности

Акушерские кровотечения

а) дородовые кровотечения

б) послеродовые кровотечения

Анемия

II. Плод

Врожденные пороки развития

а) косопласть

б) пороки развития сердца

— стеноз аорты

— коарктация аорты

— синдром гипоплазии левого желудочка сердца

— закрытие артериального протока

Маловодие

Угнетение агрегации тромбоцитов

III. Новорожденный

Кровотечения в неонатальном периоде

а) кефалогематома

б) пурпура новорожденных

в) субконъюнктивальные кровоизлияния

Внутрижелудочковые кровоизлияния

Персистирующая легочная гипертензия

Глава IV

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС) В АКУШЕРСТВЕ

Началом современной эры фармакологии НПВС можно считать 1971 год, когда появилось первое сообщение об ингибировании ацетилсалициловой кислотой циклооксигеназы — фермента, катализирующего превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот (в том числе и арахидоновой) в простагландины, а также другие эйкозаноиды — тромбоксаны и простациклины. Новейшие данные свидетельствуют, что НПВС не только угнетают циклооксигеназный метаболизм арахидоновой кислоты, но активно влияют и на синтез ПГ, связанный с мобилизацией Ca^{2+} в гладких мышцах. Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов и их синтетических аналогов объясняется уменьшением ими образования эйкозаноидов вследствие воздействия на фосфолипазу A_2 — фермент, катализирующий высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран. Предполагается, что этот эффект может быть опосредован через макромолекулярные ингибиторы фосфолипазы A_2 — липокортины.

Фармакологические воздействия на различные ферментные системы, участвующие в превращении арахидоновой кислоты, наряду с угнетением синтеза ПГЕ и F изменяют образование и других ее метаболитов — тромбоксанов и проста-

циклина. Кортикостероиды реализуют этот эффект на уровне фосфолипазы A_2 , а НПВС — тормозя активность циклооксигеназы.

Угнетающее влияние на образование тромбоксана A_2 и агрегацию тромбоцитов явилось основанием для широкого применения малых доз ацетилсалициловой кислоты в клинике для лечения и профилактики инфаркта и инсульта.

В то же время НПВС в больших дозах могут угнетать синтез другого метаболита арахидоновой кислоты — простаглицина, оказывающего антиагрегационное действие. Можно полагать, что восстановление с помощью НПВС гомеостатического баланса между тромбоксан- и простаглицин-генерирующими системами значительно расширяет возможность фармакологической регуляции не только гемостаза при лечении тромбоэмболических заболеваний и нарушений микроциркуляции, но и функциональных состояний различных органов и систем при воспалении (Б. М. Клебанов, 1992).

Пристальное внимание исследователей привлекает выделенный из эндотелия сосудов и впервые идентифицированный в 1988 г. вазоактивный пептид *эндотелин*. Вызываемая им модуляция сосудистой проницаемости и ряд других фармакологических эффектов во многом опосредуются метаболитами, образующимися в циклооксигеназной системе.

В связи с широким использованием НПВС в клинической практике серьезную проблему представляют вызываемые ими побочные явления. Наиболее известны неблагоприятные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. В основе их лежат различные, зачастую взаимоопотенцируемые механизмы, как связанные с ПГ, так и независимые от них: ингибирование циклооксигеназы, цитотоксическое действие на париетальные клетки, уменьшение образования слизи, нарушения клеточной регенерации и др. (Rainsford, 1989), так как развитие гастропатий может сопровождаться кровотечениями и появлением язв, на первый план выступает проблема профилактики и лечения повреждений антифлогистиками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (Roth, 1990). С этой целью используются антациды, ингибиторы секреции, защищающие язвенную поверхность от раздражающих факторов, а также блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ПГ. В то же

время считается, что существующие методы гастропротекции не позволяют полностью решить проблему гастропатий, вызванных НПВС. Кроме неблагоприятного действия НПВС на желудочно-кишечный тракт наблюдаются и другие побочные явления при их применении: изменения функции почек, печени, ЦНС, нарушения гемопоэза, возникновение кожных синдромов, развитие аллергических реакций.

При повреждении ткани (независимо от причины) или ее раздражении в ней усиливается *синтез простагландинов*. Последние обладают двумя основными свойствами: служат медиаторами воспаления и повышают чувствительность нервных окончаний, снижая порог их реакции на раздражитель, как на механический (например, болезненность при воспалении), так и химический. В результате все другие медиаторы воспалительной реакции, такие как гистамин, серотонин, брадикинин, вызывают более сильные импульсы сенсорных окончаний.

Таким образом, применение лекарственных средств, ингибирующих синтез ПГ, более обоснованно при болях, обусловленных воспалительной реакцией любого характера, что практически подтверждается клиническими наблюдениями при использовании ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Это наблюдение было научно обосновано в 1971 г.; широкое же применение ацетилсалициловой кислоты с лечебной целью началось с 1899 г.

Механизм действия парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и других НПВС обусловлен ингибированием циклооксигеназы (простагландинсинтетаза), в результате чего боль уменьшается.

Арахидоновая кислота (незаменимая жирная кислота) в организм поступает с продуктами питания и входит в состав жирных кислот и мембран клеток животных. В эстерифицированной форме она представляет собой составную часть фосфолипидов клеточных мембран и других сложных физиологически важных липидов. Таким образом, в организме запасы арахидоновой кислоты велики, она высвобождается из клеточных стенок, которые можно считать ее депо, под влиянием фосфолипазы A_2 . Затем арахидоновая кислота окисляется

циклооксигеназой до циклических эндопероксидов под влиянием ферментов, превращающихся в различные простагландины, выполняющие функцию медиаторов воспаления и боли, а также в простаглицлин и тромбосан, оказывающий важное действие на сосуды.

Очевидно, что НПВС проявляют обезболивающее действие при повреждении периферических тканей, что сопровождается воспалением и всегда провоцирует боль. Они оказывают действие и на ЦНС, поскольку простагландины синтезируются во всех клетках, за исключением эритроцитов. Возможно, в механизме анальгетического действия НПВС имеется и центральный компонент, так как ацетилсалициловая кислота в терапевтических дозах вызывает изменения ЭЭГ. Значение этого феномена не установлено (Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт, 1991).

Важно подчеркнуть, что анальгетический и противовоспалительный эффекты проявляются непараллельно. Так, ацетилсалициловая кислота уменьшает боль быстро, будучи принята в дозах, не обладающих выраженным противовоспалительным свойством. Кроме того, противовоспалительное действие более высоких доз может развиваться медленно. Парацетамол оказывает выраженное анальгезирующее действие при болях умеренной интенсивности, но его противовоспалительное действие при артрите выражено слабо. Другие НПВС сочетают в себе в разной степени анальгезирующие и противовоспалительные свойства.

При *незначительной боли* применяются ненаркотические (неопиоидные) анальгетики или НПВС, такие как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол. При отсутствии их эффективности при использовании в полной терапевтической дозе переходят к применению препаратов — комбинации НПВС с опиоидами невысокой активности. Например, при медикаментозной профилактике мигрени к средствам, обеспечивающим эффективность профилактики в 60% случаев, относится ацетилсалициловая кислота, применяемая длительно в дозе 300 мг два раза в день. Она блокирует синтез тромбосана (агрегирующий фактор тромбоцитов). Более высокие дозы блокируют синтез простаглицлина (ингибирующий агрегацию тромбоцитов) в артериальных стенках, что может

привести к ухудшению состояния больного с мигренью. Иногда при резком обострении заболевания обоснованно применение препарата из группы НПВС с длительным действием вместе с лекарственным средством короткого действия из той же группы, например, напроксена с ибупрофеном или ацетилсалициловой кислотой. Ацетилсалициловая кислота в сочетании с парацетамолом применяется широко. Несмотря на то, что первая определенно блокирует синтез простагландинов, а парацетамол, вероятно, действует по тому же механизму, существуют важные (и необъяснимые) различия между этими средствами.

4.1. ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ТРОМБОКСАНА A_2

Тромбоксановый путь может быть блокирован как на уровне циклооксигеназы, тромбоксансинтазы, так и на уровне тромбоксановых рецепторов мембраны тромбоцита. Ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты посредством ацетилирования блокируют циклооксигеназу, фермент, необходимый для присоединения молекулярного кислорода к жирным кислотам и в ходе образования циклических эндопероксидов ПГГ₂. Вторая функция этого фермента состоит в активности пероксидазы, которая превращает промежуточное вещество ПГГ₂ в ПГН₂. Ингибирование циклооксигеназы препятствует синтезу тромбоксана A_2 (желательный эффект) и эпопростенола (нежелательный эффект).

4.2. КОНЦЕПЦИЯ ЦОГ

В течение трех с половиной тысяч лет экстракты растений, содержащие салицилаты, использовались для лечения воспаления. Препараты наиболее часто включали мирт (*Myrtus*) и иву (*Salix*), кроме того, применяли тополь (*Populus*), таволгу (*Spiraea*) и зимолобку (*Gaultheia*). В египетских папирусах за 1500 лет до н. э. описан способ снятия болей в матке путем наложения высушенных листьев мирта к животу и спине (Eb-

bel, 1937; цит. по П. С. Лидбури, 1999). Точно так же 400 лет до н. э. Гиппократ предложил применение сока тополя для лечения глазных болезней, а препараты из коры ивы — для облегчения болей во время родов и снижения температуры тела (Gross, Greenberg, 1984; цит. по П. С. Лидбури, 1999).

В конце XIX-го столетия формула салицилата была изучена с целью улучшения вкусовых ощущений. В результате появилась ацетилсалициловая кислота (Hochwalt, 1957). Фирма Байер выпустила этот препарат в 1899 году под коммерческим названием «аспирин», «а» — по группе ацетила и «спирин» — от «*Spiraea*», одного из содержащих салицилат растений.

Механизм действия НПВС

Хотя препараты салицилата использовались в течение сотен лет, механизм действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) был расшифрован только в 1970-х годах. При использовании ряда экспериментальных моделей типа гомогенатов тканей, тромбоцитов и изолированных органов было показано, что аспирин-подобные средства, но не морфин, блокируют выброс простагландинов/эйкозаноидов (Vane, 1971; Smith, Willis, 1971; Ferreira, Moncada, Vane, 1971).

Простагландины являются мощными липидными медиаторами, которые синтезируются всеми клетками организма, кроме эритроцитов. Однако присутствие и концентрация каждого простагландина подвержены значительным вариациям и зависят от многочисленных факторов, включающих тип клетки, готовность субстрата, необходимого фермента, эндогенных или экзогенных ингибиторов, положительных механизмов обратной связи и т. д. Короче говоря, простагландины вовлечены как в физиологические, так и патологические процессы.

Арахидоновая кислота (АК), выделяющаяся из фосфолипидов мембраны, метаболизируется ферментом циклооксигеназой (ЦОГ) (Vane, 1971).

В 1990-х годах было показано, что ЦОГ существует в виде двух изомеров (Masferrer et al., 1990; Xie et al., 1991): основной фермент ЦОГ-1 и спонтанный фермент ЦОГ-2, который при базальных состояниях едва обнаруживается. Липополисахари-

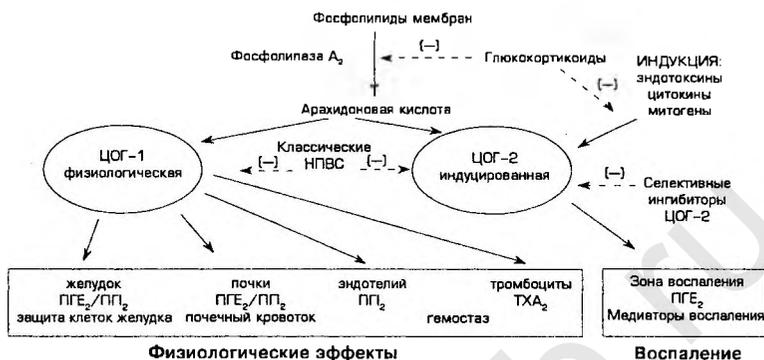


Рис. 14. Теория селективного ингибирования ЦОГ-2: 1990-е годы

ды, или цитокины, способствуют синтезу ЦОГ-2 de novo в клетках различных типов, например, моноцитах, макрофагах, эндотелиальных клетках, хондроцитах и остеобластах (рис. 14).

Основной изомер, ЦОГ-1, рассматривают как «вспомогательный» фермент, ответственный за образование метаболитов АК с физиологическими функциями (De Witt, 1991; Wu et al., 1991), которые включают защиту клеток желудка (PGE₂/PGI₂), регулирование почечного кровотока (PGE₂/PGI₂) и гемостаза (PGI₂/TXA₂). Напротив, недавно обнаруженный спонтанный изомер ЦОГ-2 ответственен за образование АК метаболитов, которые способствуют воспалению (PGE₂) (Rosen et al., 1989).

Классические НПВС обладают жаропонижающим, противовоспалительным и анальгезирующим действием путем ингибирования ЦОГ-2. Однако в результате ингибирования ЦОГ-1 они могут вызывать побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и поражение почек (Bateman, 1994). Побочные эффекты, связанные с непосредственным применением НПВС и проявляющиеся в виде перфорации, изъязвления и кровотечения (ПИК), явились причиной госпитализации 75 000–150 000 пациентов в год и 7600–15 000 летальных исходов в год в США (Fries et al., 1991) (22 000–45 000 летальных исходов в год по всему миру).

Теоретически, избирательное ингибирование ЦОГ-2 должно вызывать противовоспалительный эффект, сопоставимый с действием классических НПВС, но в то же время более высокую безопасность из-за низкого уровня побочных реакций, обычно появляющихся при приеме классических НПВС.

При доклинической оценке НПВС, в частности, дифференцированного ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 *in vitro*, было показано, что, например, напроксен четко более активен в подавлении ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, диклофенак обладает одинаковой активностью, а мелоксикам более активен в ингибировании ЦОГ-2 (Churchill et al., 1996).

Для классификации лекарственных средств по селективности к ЦОГ-2 определяют дозу, необходимую для ингибирования фермента на 50% (IC₅₀), и рассчитывают коэффициент селективности: ЦОГ-2 (IC₅₀), ЦОГ-1 (IC₅₀). Высокие значения коэффициента указывают на большую активность в отношении ЦОГ-1, в то время как низкие значения ЦОГ-2/ЦОГ-1 указывают на большую активность по отношению к ферменту ЦОГ-2 (П. С. Лидбури, 1999).

Молекулярная основа селективности к ЦОГ

Способность НПВС к проявлению селективности между двумя изомерами ЦОГ была детально изучена с помощью молекулярного анализа человеческого фермента ЦОГ (Garavito, 1996).

Селективность к ЦОГ *in vivo*

Влияние противовоспалительных средств на активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 *in vivo* была изучена путем измерения в желудочном соке ПГЕ₂, образовавшегося через ЦОГ-1, и ПГЕ₂ в экссудате воспалительного кармана, образовавшегося через ЦОГ-2 (Engelhardt et al., 1996).

Напроксен мощно блокирует ПГЕ₂ в желудке, в то время как мелоксикам обладает относительно слабым действием. И наоборот, мелоксикам оказывает мощное ингибирующее влияние на выброс ПГЕ₂ образующегося во время воспаления, в то время как у напроксена этот эффект значительно менее

выражен. Диклофенак проявляет умеренную активность в обеих экспериментальных ситуациях. Таким образом, напроксен в большей степени блокирует ЦОГ-2, ответственную за образование ПГЕ₂ в желудке, тогда как мелоксикам является более мощным при ингибировании ЦОГ-2, также участвующей в образовании ПГЕ₂. Диклофенак, как и при анализе *in vitro*, обладает приблизительно одинаковой активностью в отношении двух изомеров ЦОГ.

Подобным образом было сравнено влияние НПВС на образование ПГЕ₂ в почках.

Терапевтическая необходимость селективности к ЦОГ

Терапевтическая необходимость в НПВС может быть доказана при изучении их способности предотвращать экспериментально индуцированное воспаление (опосредованное через ЦОГ-2) и вызывать поражение желудка (опосредованно через ЦОГ-1). В этих исследованиях (Engelhardt et al., 1995), «эффективную» дозу (ед 50), которая вызывает 50% ингибирование в модели воспаления (лекарственный артрит), сравнивали с ед 50 для стимулирования раздражения желудка или повреждения по шкале чувствительности в баллах. Из изученных НПВС только для мелоксикама требовалась относительно низкая доза для торможения развития артрита, в то время как для повреждения желудка эта доза была в 20 раз большей. Таким образом, мелоксикам продемонстрировал намного лучшую «безопасность» по соотношению противовоспалительной активности и ulcerогенного эффекта (Garavito, 1996), по сравнению с диклофенаком (2,2), пироксикамом (1,4), напроксеном (1) и флурбипрофеном (0,3).

Клиническое подтверждение наличия у мелоксикама слабой возможности блокирования ЦОГ-1 было показано на здоровых добровольцах, получавших мелоксикам в терапевтической дозе 7,5 мг один раз в сутки (Garavito et al., 1996). Мелоксикам не оказывал никакого влияния на агрегацию тромбоцитов или выведение ПГЕ₂ (ЦОГ-1). Для сравнения, индометацин, применяемый в терапевтической дозе по 25 мг три раза в сутки, вызывал приблизительно 90% ингибирование агрегации и 50% ингибирование выведения ПГЕ₂. Только

при дозах выше терапевтической дозы 15 мг в день — мелоксикам начинает влиять на эти параметры.

Селективность к ЦОГ и фармакокинетика

Несмотря на то, что для определения дифференцированно-го ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 использовали различные экспериментальные модели, наиболее клинически уместные данные взяты по анализу цельной крови человека. Главное преимущество этой экспериментальной модели состоит в том, что она является удобным, человеческим источником клеток, содержащих ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Кроме того, исследование проводится в присутствии белков плазмы, что дает возможность судить о распределении НПВС *in vivo*. Установив концентрацию НПВС в плазме, необходимую для ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, эта информация может быть экстраполирована на фактическую концентрацию НПВС в цельной крови, полученной после назначения терапевтических доз НПВС. Эта система является идеальной для характеристики фармакодинамики или периода полувыведения НПВС из плазмы и установления необходимости одно-, двух-, или трехкратного назначения препарата. Ясно, что все НПВС, которые являются более селективными для ЦОГ-1, будут в значительной степени ингибировать этот изомер в терапевтических дозах, требуемых для ингибирования ЦОГ-2, и, таким образом, проявлять противовоспалительную активность. Соответственно, попытки достижения терапевтической эффективности для таких НПВС, с большей вероятностью, могут привести к побочным эффектам со стороны желудка и почек.

Обоснование для назначения НПВС

За немногими исключениями, все НПВС в терапевтических дозах ингибируют ЦОГ-2 на 60–85%, в то время как ингибирование ЦОГ-1 колеблется в пределах 20–90%. Решение о назначении того или иного НПВС должно быть основано на различиях между НПВС в их способности ингибировать ЦОГ-1, что отражает вероятность проявлений желудочно-кишечной и почечной токсичности. Для НПВС, типа кетопрофена, напроксена, индометацина и даже диклофенака, различия между ожидаемым ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в

терапевтических дозах минимальны. Напротив, мелоксикам в дозах 7,5 мг и 15 мг показывает хорошее ингибирование ЦОГ-2 с только 20% и 30% ингибированием ЦОГ-1 соответственно.

Соображения о соотношении пользы и риска должны быть основаны на ингибировании ЦОГ-1 и относительно ингибирования синовиального ЦОГ-2. При равной противовоспалительной активности, по сравнению с классическими НПВС, селективные ингибиторы позволяют в значительной степени снизить количество побочных эффектов и повысить переносимость.

Мелоксикам

П. С. Лидбури (1999) считает, что доклинические данные демонстрируют, что мелоксикам является умеренно селективным ингибитором спонтанного фермента ЦОГ-2 в многочисленных *in vitro* системах и ингибирует выброс простагландинов *in vitro* в очагах воспаления, а не в зонах, связанных с физиологическими функциями. Следовательно, мелоксикам обладает превосходным терапевтическим соотношением между противовоспалительной активностью и началом проявления побочных реакций со стороны желудка и почек.

Сочетание селективности для ЦОГ-2 и относительно длительного периода полувыведения из плазмы в течение 20 часов делает мелоксикам одним из самых безопасных НПВС, доступных в настоящее время для лечения артрита и остеоартрита.

Ингибиторы тромбоксансинтетазы оказывают избирательное действие, ограничивая образование тромбксана A_2 , которое не сопровождается уменьшением синтеза простаглицлина. Дазоксибен, производное имидазола, селективно ингибирует тромбксансинтетазу (М. Ферстрате, Ж. Фермилен, 1986).

Ацетилсалициловая кислота (аспирин), это старое лекарство, сегодня переживает вторую молодость. После приема внутрь оно быстро и почти полностью всасывается. Хотя период полужизни ацетилсалициловой кислоты равен всего 15 мин, вследствие быстрого гидролиза ее в салициловую кислоту она вызывает необратимое ацетилирование тромбоцитар-

ного фермента циклооксигеназы, а потому блокирует превращение арахидоновой кислоты в ПГГ₂ и, в конечном итоге, тромбоксан А₂. Подобным образом аспирин, действуя на циклооксигеназу, ингибирует превращение арахидоновой кислоты в эндопероксиды в сосудистой стенке, где другой фермент преобразует последние в простаглицлин (ПГГ₂, или эпопростенол). Ацетилсалициловая кислота, следовательно, ингибирует в тромбоцитах образование тромбоксана А₂, мощного агрегирующего вещества, а в эндотелиальных клетках — синтез простаглицлина, антиагрегирующего соединения. Для блокирования антитромбоцитарной циклооксигеназы требуются меньшие количества ацетиловой кислоты, чем для ингибирования ее в сосудистой стенке. Кроме того, тромбоциты не могут синтезировать новый фермент из-за ограниченного метаболизма, поэтому ингибирование циклооксигеназы постоянно. Основанием для терапевтического использования ацетилсалициловой кислоты в качестве противотромботического препарата может служить ее способность по-разному восстанавливать функцию циклооксигеназы в эндотелии и тромбоцитах.

Дипиридамол (персантин). Он ограничивает как первичную, так и вторичную агрегацию тромбоцитов при исследовании ее *in vivo*, не проявляя эффекта *in vitro*. Результаты, полученные *in vivo*, объясняются способностью дипиридамола ингибировать фосфодиэстеразу, повышая тем самым содержание циклического АМФ в тромбоцитах.

4.3. АНТИАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

До сих пор не ясно, какая доза ацетилсалициловой кислоты позволяет уменьшить синтез тромбоцитарного тромбоксана и в то же время сохранить адекватную продукцию простаглицлина. У человека небольшой дозы ацетилсалициловой кислоты (20 мг) достаточно, чтобы блокировать синтез тромбоксана в течение 24 ч. Поскольку 10% тромбоцитов ежедневно обновляются, а чтобы экспериментально вызвать тромбоз, достаточно количества тромбоксана, продуцируемого 10% нормальных тромбоцитов, можно предположить, что эту небольшую дозу ацетилсалициловой кислоты необходимо полу-

чать каждый день. Кроме того, такая доза лишь незначительно тормозит синтез простаглицлина.

По мнению М. Ферстрате, Ж. Фермилен (1986), в настоящее время мы не располагаем достаточными данными, позволяющими рассматривать ацетилсалициловую кислоту как эффективное средство профилактики послеоперационных тромбозов. Ни одна работа удовлетворительно не показала, что ацетилсалициловая кислота способна предупреждать также возникновение ТЭЛА.

Пока ни в одном клиническом исследовании не было продемонстрировано профилактической эффективности дипиридамола (0,4 г в день) при послеоперационных тромбозах, а также сочетание ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола не подтверждается результатами целого ряда хорошо выполненных проспективных исследований.

Почечный кровоток в покое, в отсутствие наркоза и стрессорных воздействий, по-видимому, лишь в минимальной степени зависит от синтеза ПГ в почках. Ингибирование циклооксигеназы жирных кислот НПВС в таких условиях практически не должно ухудшать кровоток в почках или изменять скорость клубочковой фильтрации. У почки есть много уникальных особенностей, которые делают ее чувствительной к токсическим воздействиям. Можно точно оценивать различные функции почек и своевременно выявлять их тонкие сдвиги. Почке свойственно очень высокое кровоснабжение (на единицу массы) по сравнению с любой другой тканью организма (около 3,5 мл/г/мин против примерно 0,07 мл/г/мин для большинства органов, за исключением легких). Таким образом, циркулирующие в крови агенты доставляются сюда в количествах, в 50 раз превышающих «обычные» для тканей. Почка имеет самую большую поверхность эндотелия (на единицу массы) и обладает двумя полными капиллярными системами, соединенными последовательно. Первая из этих систем (система клубочков) отличается самым высоким гидростатическим давлением и самой большой фильтрационной фракцией. Растворенные в крови несвязанные вещества выходят из кровотока путем фильтрации со скоростью 100 или более мл/мин, что намного выше средней скорости для большинства органов. Таким образом, почке с артериальной кровью до-

ставляется несоизмеримое по сравнению с другими органами количество поступивших в организм веществ. Нефротоксический эффект могут оказывать салицилаты, ацетаминофен, фенацетин, все нестероидные противовоспалительные средства, все ингибиторы простагландинсинтетазы, фенилбутазон. При наличии у пациентки почечного заболевания следует быть особенно осторожным в отношении лекарств, в выведении которых из организма главную роль играют почки.

Почти все нестероидные противовоспалительные анальгетики (они представляют собой ингибиторы простагландинсинтетазы разной эффективности) могут вызывать поражение канальцевого эпителия, гипоперфузию, некроз сосочков и хронический ТИН (тубулоинтерстициальный нефрит). Многие из них в настоящее время легко доступны. При изучении НПВС и их токсического действия на почки необходимо помнить, что наиболее часто применяются НПВС следующих четырех групп: 1) салицилаты; 2) производные уксусной кислоты (индометацин, толметин, сулиндак); 3) производные пропионовой кислоты (напроксен, ибупрофен, фенпрофен); 4) несколько других препаратов, не относящихся к определенной химической группе (например, меклофенамат).

В США в отличие от европейских стран для лечения ревматических поражений у детей рекомендовано использовать только ацетилсалициловую кислоту, толметин и напроксен (Lindsley, Warady, 1990).

Известно, что с применением НПВС связан риск развития побочных реакций, и в первую очередь — желудочно-кишечных осложнений, вплоть до возникновения кровотечений. Редким, но потенциально опасным осложнением является поражение почек.

Выделяют шесть категорий поражения почек, вызываемых НПВС: почечная недостаточность или острая почечная недостаточность; интерстициальный нефрит или нефротоксический синдром; папиллярный некроз; задержка воды; задержка натрия; гиперкалиемия.

Наиболее частыми вариантами нефротоксичности, обусловленной НПВС, являются обратимая недостаточность функции почек либо (в более тяжелых случаях) острая почечная недостаточность, которые обычно возникают у больных с

истощенными запасами солей и у лиц, страдающих заболеваниями почек.

В физиологических условиях угнетение синтеза простагландинов в почках сопровождается незначительными изменениями функции почек. Однако при нарушении циркуляции повышается уровень ангиотензина II и катехоламинов, что стимулирует продукцию простагландинов. Применение в этих условиях НПВС приводит к искажению сосудосуживающего действия за счет угнетения продукции простагландинов. Развивающаяся при этом недостаточность функции почек обычно носит обратимый характер. Из НПВС чаще других препаратов этот синдромокомплекс вызывает индометацин.

В литературе описаны случаи необратимого нефроза вследствие приема индометацина, резистентного к лечению кортикостероидами.

НПВС могут быть причиной интерстициального нефрита и нефротического синдрома. При этом их развитию необязательно предшествуют заболевания почек. Симптомы осложнения обычно регрессируют после отмены препарата. Как правило, изменения в клубочках бывают минимальными.

У некоторых больных осложнение развивается по типу интерстициального нефрита с протеинурией, но без нефротического синдрома. Считается, что хотя многие препараты могут быть причиной перечисленных вариантов осложнений, все-таки чаще всего они наблюдаются на фоне лечения производными пропионовой кислоты (напроксен, ибупрофен, фенпрофен).

Злоупотребление анальгетическими средствами, особенно содержащими фенацетин, наиболее часто проявляется папиллярным некрозом.

Влияние препаратов на синтез простагландинов почек может осложняться нарушением водного баланса. При ослаблении синтеза простагландинов под влиянием НПВС наблюдается снижение экскреции воды из организма, что в ряде случаев может приводить к тяжелой гипонатриемии.

Универсальным побочным эффектом НПВС является задержка натрия в организме. Ее наблюдали у лиц с нормальным почечным кровотоком на фоне лечения ацетилсалициловой кислотой, индометацином и другими НПВС. В ряде

исследований показано, что НПВС ослабляют эффекты диуретиков. По данным некоторых исследователей, отеки, иногда массивные, развиваются у 10–25% больных, леченных НПВС. Возможным осложнением при лечении этими препаратами является гиперкалиемия.

Осложнения терапии НПВС в виде острой почечной недостаточности, интерстициального нефрита и папиллярного некроза зарегистрированы и у детей. К факторам риска их развития относятся гиповолемия или предшествующие заболевания почек. В связи с этим авторы рекомендуют клиницистам при назначении НПВС детям контролировать у них артериальное давление, массу тела, степень гидратации, осуществлять периодический контроль лабораторных данных, включая анализ мочи, содержание электролитов и уровня билирубина и креатинина.

При появлении гематурии, протеинурии или лейкоцитурии без признаков инфекции, гиперкальциемии или других причин их развития авторы считают необходимой отмену НПВС. В случае необходимости показано введение жидкостей для коррекции внутрисосудистого объема и электролитных нарушений.

Г. И. Степанюк, А. А. Столярчук (1987) при изучении влияния НПВС на сердечно-сосудистую систему указывают, что наиболее вероятной причиной неблагоприятных изменений в органах является вызываемое антифлогистиками снижение регионарного кровотока (в том числе и микроциркуляции) при возрастании потребностей тканей в кислороде; простагландины являются физиологическими антагонистами катехоламинов и тормозят повреждающее действие адреналина и норадреналина. Необходимо подчеркнуть, что НПВС повышают выделение норадреналина, хотя механизм этого явления плохо изучен (Gullner, 1983). Так, индометацин и меклофенамат, среди других НПВС, повышает выделение норадреналина, вызванное нервной стимуляцией в больших количествах в условиях *in vitro*, в перфузируемых органах (Hedqvist, 1974, и др.). С. М. Дороговоз и соавт. (1989) изучили гепатотропные свойства НПВС. Авторы показали, что НПВС оказывают влияние как мембраностабилизаторы с антиоксидантным действием (Х. М. Насыров и соавт., 1985). Наиболее выраженную

гепатозащитную активность проявляет мефенамовая кислота, по выраженности гепатозащитного и антиоксидантного действия приближается к витамину Е.

Простагландины стимулируют биохимические процессы в гепатоцитах, которые, повышая функциональное напряжение клетки, обеспечивает определенную ее стабильность (Muller et al., 1982).

В. М. Самвелян и соавт. (1988) изучили качественные и количественные изменения состава фосфолипидов при экспериментальном отеке мозга и при лечении противовоспалительными препаратами. Установлено, что при внутрив брюшном введении индометацина (40 мг/кг) общее его действие сводится к коррекции фосфолипидов, принимающих активное участие в поддержании осмотического гомеостаза (и объема) нервной клетки.

Для клиники важно отметить что эндогенный ПГЕ₂ играет важную роль в процессе заживления желудочных язв, а индометацин (1 мг/кг, п/к), вводимый в эксперименте у крыс в течение 2 или 4 нед, существенно замедлял заживление язв желудка (Wang et al., 1989). В то же время ПГЕ₂ угнетает, а индометацин увеличивает выделение норадреналина в изолированных почках взрослых, спонтанно гипертензивных крыс (Rump et al., 1990). ПГЕ₂ оказывает тормозное воздействие на выделение норадреналина из окончаний симпатических нервов в почках за счет активации пресинаптических рецепторов ПГЕ₂; выделяющийся из окончаний норадреналин стимулирует локальное образование ПГЕ₂, который затем трансинаптически угнетает выделение норадреналина; выделение норадреналина в почках и моделирование этого процесса ПГЕ₂ при спонтанной гипертензии не меняется.

Поражение печени, вызванное индометацином, характеризуется повреждением мембран гепатоцитов, желчеобразовательной и белковообразовательной ее функций, усилением ПОЛ, снижением фонда восстановленного глутатиона.

Антиоксиданты (токоферол ацетат, эссенциале, легалон, флакумин) ограничивают проявления гепатотоксичности индометацина, в результате чего в меньшей степени проявляются функционально-биохимические нарушения в печени. При сочетанном использовании антагонистов кальция при пора-

жении печени индометацином их гепатопротекторная активность возрастает (Н. П. Скакун, Е. В. Климнюк, 1990).

4.4. ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ИНДОМЕТАЦИНА

Изучение высвобождения индометацина из суппозиторий и их корреляция *in vitro/in vivo* трех типов коммерческих суппозиторий на водорастворимой (полэтиленгликоль) или жирорастворимой (полусинтетические глицериды) основах показано, что характер высвобождения индометацина из суппозиторий функционально зависит от свойств основы. Высвобождение индометацина из суппозиторий на водорастворимой основе происходило быстрее, чем из суппозиторий на жирорастворимой основе (Lootvoet et al., 1990). При сравнении острых эффектов аспирина, дефлунисала, ибупрофена и индометацина на функцию почек у здорового человека при использовании стандартных терапевтических доз НПВС установлено, что снижение клиренса креатинина (на 13%) и почечного плазматочка (на 23%) отмечалось только на фоне приема индометацина. По сравнению с ибупрофеном применение индометацина в значительно большей степени уменьшало диурез и натрийурез, вызываемые фуросемидом. Содержание тромбоксана в крови снижалось на фоне действия этих НПВС на 99%, а на фоне действия дифлунисала — только на 78%, поэтому его применение более предпочтительно в тех случаях, когда необходимо уменьшить влияние НПВС на функцию тромбоцитов и почек (Bergamo et al., 1989). Кроме того, ПГЕ₂, но не ПГ₂ восстанавливает натрийуретическую реакцию на фуросемид у крыс, леченных индометацином в дозе 5 мг/кг (Kirchner et al., 1986). Влияние вазопрессина и индометацина на стимулированный диурез у беременных и небеременных (пустынных грызунов) был изучен в работе Baddouri, Quyon (1991). У беременных мелких пустынных грызунов в условиях водной нагрузки мочеотделение начиналось раньше и было более обильным, чем у небеременных особей. В опытах с введением экзогенного аргинин-вазопрессина (1 мед/100 г внутривнутрибрюшинно) и индометацина (25 мг/кг внутривнутрибрюшинно) изучили

взаимодействие АДГ и ПГ и пришли к заключению, что во время беременности у животных снижается чувствительность почек к эндогенному АДГ, возможно, вследствие повышения содержания в почках ПГ. Большой интерес в связи с более широким применением в акушерстве антагонистов кальция приобретает исследование об эффекте индометацина на фармакокинетику и фармакодинамику фелодипина (Hardy et al., 1988). Авторы изучили у 12 здоровых добровольцев влияние предварительного введения внутрь индометацина в дозе 25 мг четыре раза в день в течение трех дней на фармакокинетику и фармакодинамику и диуретические свойства примененного внутрь фелодипина в дозе 10 мг, однократно в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Установлено, что фелодипин без или в сочетании с индометацином снижал диастолическое АД через 0,5–3 ч после его введения ($p < 0,001$). Систолическое АД при назначении индометацина было выше по сравнению со сравниваемой плацебо-группой, возможно, за счет задержки жидкости и натрия ($p < 0,01$). Фелодипин и сочетание фелодипина и индометацина вызывают существенно большую экскрецию мочи и натрия с мочой, но не выделение калия с мочой или креатинина по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) при более чем 8 ч наблюдении.

Предварительное введение индометацина существенно не изменяло основные параметры фармакодинамики фелодипина.

Гемодинамика

В эксперименте на крысах индометацин оказывает вазоконстрикторное действие на мозговое кровообращение (Wouchi et al., 1983).

4.5. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ингибиторы синтеза простагландинов (ингибиторы простагландинсинтазы)

Применение лекарственных средств, угнетающих фермент циклооксигеназу, который ответственен за продуцирование

ПГФ_{2α} и ПГЕ₂, имеет более важное значение в отношении их потенциальных возможностей, чем в отношении их пользы для современной акушерской практики. Наиболее подробно исследованным веществом из этой группы токолитических средств является индометацин. Д. Л. Хилли (1991) считает, что в настоящее время ясно, что такие средства, как индометацин, не должны быть средствами первого выбора при акушерском ведении преждевременных родов, так как имелись сообщения о том, что они проникают через плаценту, угнетают продуцирование простагландинов в организме плода и вызывают преждевременное закрытие артериального протока у некоторых из родившихся детей (Karitis et al., 1979; Andersson et al., 1993). Значение этих ингибиторов синтеза ПГ заключается в потенциальной возможности их фармакологического применения и совершенствования путем дальнейших исследований. Однако данные, касающиеся этого вопроса, весьма противоречивы. Ф. Ариас (1989) полагает, что до тех пор, пока при тщательных исследованиях с соответствующим контролем не будет установлена степень токсичности этих препаратов для плода, индометацин и его аналоги следует применять при преждевременных родах только в условиях эксперимента.

НПВС считаются эффективными токолитическими средствами (Niebyl et al., 1980; Morales et al., 1989). Они могут вызывать преходящее маловодие, но в течение 1–2 сут после отмены препарата объем околоплодных вод нормализуется. Также сообщалось, что НПВС вызывают сужение артериального протока у плода (Moise et al., 1988). Риск этого осложнения наиболее высок при приеме препаратов до 32-й недели беременности. Через 24 ч после отмены препарата проходимость артериального протока полностью восстанавливается.

4.6. ВЫБОР ПРЕПАРАТА

НПВС применяют при неэффективности или противопоказаниях к использованию других токолитических средств. Перед началом лечения беременную предупреждают о риске сужения артериального протока у плода и обсуждают возмож-

ность других методов лечения (П. Хейл, М. Уильямс, 1999). Противопоказания включают аллергию, аспириновую бронхиальную астму, нарушение гемостаза, а также тяжелую ХПН и почечную недостаточность. Относительное противопоказание — язвенная болезнь.

Побочное действие проявляется редко. Есть сообщения о том, что НПВС повышают риск послеродового кровотечения (Reiss et al., 1976). В связи с этим на сроке беременности более 32 нед НПВС противопоказаны. Несмотря на широкое применение разных токолитических средств, распространенность преждевременных родов в странах Запада не изменилась. Причина этого, вероятно, заключается в поздней диагностике преждевременных родов. Рекомендуется следующий порядок назначения препаратов. Лечение начинают с β -адреномиметиков или сульфата магния. Если ни то, ни другое не эффективно, назначают НПВС (Gamissans, 1978; Katz et al., 1983; Dudley, Hardie, 1985) или антагонисты кальция, а также оксид азота (В. В. Абрамченко и соавт., 1999). Несмотря на сообщения об эффективности токолитических средств перечисленных групп, ни одно из них не изучено настолько, чтобы стать препаратом выбора.

При комбинированной терапии необходимо помнить, что идеальной комбинации токолитических средств не существует. Наиболее эффективно сочетание индометацина с сульфатом магния или ритодрином (Katz et al., 1983). Одновременное назначение трех токолитических средств не рекомендуется, поскольку это значительно увеличивает риск осложнений, не повышая эффективности лечения (П. Хейл, М. Уильямс, 1999).

При изучении механизма действия индометацина важно учитывать данные, полученные в работе Sato и соавт. (1989), где изучена десенситизация тромбоцитов арахидоновой кислотой, вызванная подавлением связывания эндоперекиси (тромбоксана A_2) с мембранным рецептором. При концентрации арахидоновой кислоты, равной 5–10 мкМ, наблюдалась первая фаза активации тромбоцитов, включающая индукцию агрегации, секрецию АТФ и повышение содержания ионизированного Ca^{2+} в цитоплазме. Активация тромбоцитов не наблюдалась, когда концентрация арахидоновой кислоты составляла

30–50 мкМ, а при концентрации 80 мкМ индуцировалась и вторая фаза активации тромбоцитов.

Индометацин ингибировал первую и не изменял вторую фазу активации тромбоцитов, стимулированных арахидоновой кислотой. Образование тромбоксана возрастало при увеличении концентрации арахидоновой кислотой до 20 мкМ. Предполагается, что ингибирующее действие высоких концентраций арахидоновой кислоты на тромбоциты связано с блокированием рецепторов для эндоперекиси (тромбоксана A_2), вызванным модификацией структурного состояния мембраны.

Характерным аспектом НПВС в отношении профилактики преждевременных родов, который необходимо учитывать, являются данные о роли ПГ в активации сократительной деятельности миометрия при родах, а также при спонтанных и вызванных абортах, и использование НПВС в качестве токолитических средств представляется вполне целесообразным. Доказана способность подобных препаратов, в частности, ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и индометацина, пролонгировать беременность, подавлять сократительную активность миометрия, вызванную окситоцином и введением гипертонических растворов поваренной соли в амнион (Niebyl, 1981). В отечественной работе Н. В. Хачапуридзе (1988) дана оценка эффективности применения ингибитора синтеза простагландинов (индометацина) в терапии угрозы прерывания беременности. Экспериментальные исследования показали, что прием индометацина в плодный период гестации не нарушает развития фетоплацентарного комплекса, но может сопровождаться побочным ulcerогенным эффектом на слизистую кишечника матери. Эффект индометацина зависит от срока беременности и индекса токолиза по Баумгартену, составил 70%. Более успешным было его применение при сохраненной шейке матки при сроке беременности 29–35 нед. По данным Н. В. Хачапуридзе (1988), при выраженных проявлениях угрозы прерывания беременности с динамикой раскрытия шейки матки индометацин менее эффективен, чем бета-адреномиметики. Автором разработана рациональная схема применения индометацина при угрозе прерывания беременности: разовая и суточная дозы не должны превышать макси-

мальных терапевтических доз: разовая — 50 мг в таблетках, суточная — 100 мг в таблетках, дозу постепенно снижают до 50 мг в сутки (по 1 таблетке утром и вечером). Курсовая доза составила 1000 мг, курс терапии — 5–9 дней.

Перерывы между курсами должны составлять 0–14 дней, учитывая кумулятивный эффект препарата у плода. По данным токографии, тонусометрии через 2–3 ч после введения индометацина отмечается торможение сократительной деятельности матки, снижение амплитуды сокращений, уменьшение продолжительности схваток, урежение частоты сокращений, снижение базального тонуса. Полная нормализация сократительной деятельности матки наступает через 3–4 дня от начала терапии. По данным кардиотокографии не выявлено побочного влияния индометацина на плод, а также и по данным УЗИ, эстриола, термостабильной щелочной фосфатазы. Показаниями для применения индометацина являются угроза прерывания беременности при сохраненной шейке матки, а также отсутствие противопоказаний для пролонгирования беременности со стороны экстрагенитальных заболеваний (язвенная болезнь, бронхиальная астма), целый плодный пузырь, живой плод. Индометацин, по мнению автора, целесообразно начинать с максимально допустимой терапевтической дозы по 50 мг 4 раза в день через 6 ч. Затем дозу необходимо постепенно снижать до 1 таблетки по 50 мг утром и вечером. Магреа et al. (1988) применили у 304 беременных индометацин в дозе 175 мг/день с целью терапии угрозы прерывания беременности с 70% успехом и пролонгированием беременности до 37 нед. Авторы полагают, что терапия индометацином является альтернативой β -адреномиметикам, которые могут вызывать у матери серьезные побочные эффекты. Лечение индометацином может использоваться более трех недель, следя за объемом околоплодных вод, так как индометацин может вызывать маловодие. У половины из них (304 беременные женщины) лечение начинали до 29 нед беременности, а у остальных — между 28-й и 34-й неделей. Длительность лечения в среднем составила 6 нед. Лечение было прервано у 7 женщин из-за непереносимости, в том числе гастралгии, тошноты, головокружения. Внутриутробная гибель плода была у 2 женщин. Индометацин вызывал развитие маловодия, обычно обратимое через 48 ч после прекращения лечения. У 55 новорожденных отмечена желтуха, у 17 — транзиторный РДС, у

3 — транзиторная почечная недостаточность. У 2 детей имелся незаращенный артериальный проток. 5 новорожденных умерли вскоре после рождения, 1 — через месяц после рождения в связи с энтероколитом. Таким образом, применение индометацина в дозе 175 мг/сут — эффективный метод лечения угрожающих преждевременных родов, так как индометацин обладает мощным антипростагландиновым действием, что позволяет использовать его в качестве токолитического агента. Magreau et al. (1988) применили индометацин в дозе 175 мг/день по следующей методике: капсула 25 мг 3 раза в день и ректальная свеча 100 мг. Единственным противопоказанием было наличие язвенной болезни у матери. Терапия была закончена у 13,6% пациенток до 28 нед беременности, у 49,3% — между 28-й и 34-й неделями и у 36,9% — между 35-й и 38-й неделями беременности. Средняя продолжительность терапии составила 6,5 нед (от 1 до 24 нед). Двести двадцать одна пациентка (73% из всех получавших индометацин) была родоразрешена после 37 нед беременности. У 27% пациенток роды были преждевременными. В настоящем исследовании отмечены 2 случая НБП (незаращения боталлова протока) при преждевременных родах на 28-й и 31-й неделе беременности. Однако эту патологию, по мнению авторов, трудно связать только с применением индометацина, так как причиной может быть и гипоксия плода. Из 17 случаев респираторного дистресс-синдрома (5,6%) 3 были обусловлены спонтанным пневмотораксом, а остальные могли быть связаны с недоношенностью. Назначение индометацина во время беременности ведет к некоторому снижению гломерулярной фильтрации и, как следствие этого, — к маловодию. В настоящем исследовании у 3 новорожденных отмечена транзиторная почечная недостаточность при длительном курсе терапии.

По данным литературы, индометацин в больших дозах может обуславливать сужение маточных артерий и сосудов пуповины, что ведет к гипотрофии плода. В проведенном исследовании гипотрофия плода (ВУЗР) обнаружена в 13% случаев. В популяции этот процент составляет 10 (разница статистически недостоверна). Таким образом, нет оснований связывать гипотрофию плода (ВУЗР) с применением индометацина.

В заключение следует отметить, что индометацин в дозе 175 мг/сут достаточно эффективен при лечении угрожающих преждевременных родов. Важным достоинством его является хорошая переносимость. Использование индометацина позволило в значительной степени сократить применение бета-адреномиметиков, обладающих множеством побочных эффектов. Индометацин является препаратом выбора при наличии у матери сахарного диабета, предлежания плаценты, кардиопатии, двойни, многоводия.

Гемодинамика у беременных при патологическом прелиминарном периоде в условиях применения нестероидных противовоспалительных средств

Обследовано 30 беременных с патологическим прелиминарным периодом, у которых изучалась гемодинамика с помощью реографа фирмы «Диамант» на сроках беременности 38–40 нед гестации в условиях применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В группу сравнения вошли 40 беременных на тех же сроках беременности, но без применения НПВС.

Рассматривались следующие гемодинамические показатели: ударный объем кровообращения (УОК), минутный объем кровообращения (МОК), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и частота сердечных сокращений (ЧСС). Эти данные представлены в таблице.

Таблица

Показатели гемодинамики у беременных при патологическом прелиминарном периоде в условиях применения НПВС

Гемодинамические параметры	До	После НПВС	Контрольная группа	Норма
УОК	53,17 (85,5%)	63,45 (101%)	62,8 (100%)	
МОК	5,34 (108,3%)	4,57 (92,7%)	4,93 (100%)	4,6 ± 0,29
УИ	39,3 (106,6%)	39 (105,8%)	36,85 (100%)	
СИ	3,24 (106,9%)	2,63 (86,8%)	3,03 (100%)	2,6 ± 0,17
ОПСС	1500 (102,7%)	1346 (93,4%)	1460 (100%)	979–987
ЧСС	83,3 (109,6%)	68,5 (90,1%)	76 (100%)	91,1 ± 2,88

Таким образом, применение НПВС у беременных при патологическом прелиминарном периоде за счет снятия болезненных и непродуктивных маточных сокращений позволяет в первую очередь стабилизировать психофизиологические процессы в организме женщины и далее в процессе родов лучше переносить стресс, нормализовалась также дыхательная аритмия. Частота дыхания до применения НПВС составляла 12 циклов в минуту и изменялась после назначения лекарств, уменьшаясь до 8 циклов в минуту.

При проведении терапии не было отмечено какой-либо специфической сердечно-сосудистой патологии у новорожденных. При применении индометацина более 3 нед возможны возникновение маловодия, снижение диуреза у плода, а также легочная гипоплазия. В связи с этим следует ограничить курс терапии индометацином 3 неделями. Не рекомендуется применять индометацин в срок беременности более 35 нед и в случае преждевременного излития вод. Обычная схема лечения — назначение нагрузочной дозы 0,1 г в виде ректальных свечей с последующим приемом препарата по 0,025 г каждые 6 ч в течение 3 дней. Основным недостатком, связанным с применением ингибиторов синтеза простагландинов при преждевременных родах, является их возможное неблагоприятное влияние на сосудистую систему плодов. Они, в частности, могут вызвать сужение артериального протока и привести к развитию легочной гипертензии. Данные литературы, касающиеся этого вопроса, весьма противоречивы (Ф. Ариас, 1989).

Индометацин хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении. В связи с тем, что при регулярной родовой деятельности эвакуация содержимого желудка замедлена, индометацин лучше вводить ректально. Вначале вводят 100 мг, а затем по 50 мг каждые 8 ч в течение 48 ч. Поскольку визуализация артериального протока с помощью УЗИ затруднена, для ранней диагностики его сужения у плода проводят непрерывную КТГ. Ежегодно определяют объем околоплодных вод. При подозрении на маловодие индометацин отменяют. Побочное действие наблюдается редко. На сроке беременности более 32 нед НПВС противопоказаны (П. Хейл, М. Уильямс, 1999).

4.7. НПВС И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Поскольку вполне вероятно, что синтез простагландина и его высвобождение оказывают влияние на сократительную деятельность матки во время родов, было высказано предположение, что ингибиторы простагландинсинтетазы могут оказаться пригодными для предотвращения или прекращения преждевременных родов. Wikvist и соавт. (1975) установили, что индометацин уменьшает амплитуду зарегистрированных сокращений матки; Zuckerman и соавт. (1974) в своем неконтролируемом исследовании высказывали предположение, что этот препарат имеет тенденцию угнетать сократительную деятельность матки при введении его во время ожидаемых преждевременных родов. В строго контролируемом исследовании, выполненном Niebyl (1980), было установлено, что 24-часовое введение препарата более эффективно, чем введение плацебо в целях прекращения преждевременных родов. Через 24 ч после прекращения лечения в обеих группах наблюдалось то же количественное соотношение неродивших пациенток. Авторы последнего цитированного исследования и авторы других работ, посвященных НПВС, справедливо противились дальнейшему проведению такого лечения. Простагландины играют важную роль в регуляции тонуса артериального протока у плода (Sharpe, Larsson, 1975). Преждевременное закрытие артериального протока у плода в матке может вызвать развитие летальной легочной гипертензии у новорожденного, и действительно были сообщения о таких случаях при длительном лечении матери салицилатами или индометацином во время беременности, и по меньшей мере, об одном таком случае, следует упомянуть, когда для предотвращения преждевременных родов матери были введены всего лишь 3 дозы индометацина (Levin et al., 1978).

Л. М. Зайцев и соавт. (1989) провели сравнительную оценку действия НПВС на сократительную функцию матки. В опытах на изолированных полосках миометрия беременных белых крыс изучено влияние индометацина и вещества BW-755C — ингибиторов циклооксигеназного и липооксигеназного путей превращения арахидоновой кислоты на сократительную фун-

кцию матки. Показано их взаимодействие с ПГФ_{2α} и окситоцином. Установлено, что ПГ чувствительны к функционированию циклооксигеназного и липооксигеназного путей превращения арахидоновой кислоты, а окситоцин — только липооксигеназного.

Chimura и соавт. (1980) показали, что индометацин в дозе 0,5 мкг вводили подкожно крысам в конце беременности. Концентрация индометацина была наивысшей в сыворотке крови матери с последующим снижением в следующей последовательности: плацента, печень, матка и плод. Индометацин в дозе 50–100 мг был применен у 178 женщин при угрожающем аборте и в конце беременности (46 случаев), с эффективностью 35,14% до 37 нед беременности. Quaas и соавт. (1987) также исследовали на полосках миометрия женщин (21 полоска) аспирин и индометацин и катехоламин-стимулированные маточные сокращения. Установлено, что спонтанные и индуцированные катехоламинами маточные сокращения и синтез ПГ угнетаются аспирином и индометацином, и этот ингибирующий эффект является обратимым. В миометрии беременных женщин угнетение синтеза ПГФ_{2α} аспирином и индометацином более выражено, чем 6-кето-ПГФ_{1α}. В тесной связи стоит экспериментальное исследование Ferkovic и соавт. (1987) по изучению действия ПГФ_{2α} на мышцы беременной и небеременной матки человека и его устранение индометацином. В экспериментах *in vitro* на полосках миометрия из беременной или небеременной матки ПГФ_{2α} ($1,2 \cdot 10^{-3}$ – $2 \cdot 10^{-1}$ мМ) повышал тонус мышц. В небеременной матке повышение тонуса было наибольшим в теле матки; далее в порядке ослабления эффекта исследовали мышцы рога и шейки матки. На мышцы тела беременной матки ПГФ_{2α} действовал сильнее, чем на небеременную матку. Стимулирующее влияние ПГФ_{2α} существенно снижалось в присутствии индометацина ($2,1 \cdot 10^{-3}$ мМ).

Изучение влияния некоторых нестероидных противовоспалительных средств на сократительную активность миометрия беременных крыс

В экспериментальных исследованиях на белых беременных (21 день) крысах Вистар массой 200–250 г изучали влияние

месулида, напроксена, ибупрофена, мовалиса, относящихся к нестероидным противовоспалительным средствам, на сократительную активность матки, регистрируемую с помощью записи биопотенциалов миометрия на электроэнцефалографе.

Результаты опытов показали, что у беременных крыс перед родами ибупрофен и напроксен проявляют выраженный токолитический эффект. Месулид оказывает умеренное замедленное токолитическое действие. Вместе с тем изучение влияния мовалиса на контрактильную активность миометрия показало отсутствие у него токолитического эффекта.

С целью исследования влияния НПВС на биопотенциалы миометрия крыс перед родами использовали метод регистрации биоэлектрической активности миометрия, являющийся приемлемым и чувствительным способом оценки сократительной активности матки. Проведено 4 серии опытов на 40 беременных белых крысах-самках Вистар массой 200–250 г. Животным при сроке 21 день беременности вводили внутривнутрибрюшинно испытуемые растворы препаратов: месулида (3,3 мг/кг), напроксена (100 мг/кг), ибупрофена (265 мг/кг), мовалиса (2,5 мг/кг) в равных объемах (при расчете доз для крыс учитывались дозы, применяемые в клинике).

Электроды располагались униполярно, регистрирующий электрод из серебра вводили в рог матки в 1,5 см от перехода ее в шейку. Индифферентный стальной электрод вводили в лапку. Крыс наркотизировали внутривнутрибрюшинным введением оксибутирата натрия в сочетании с уретаном. О моторной активности матки судили по амплитуде биопотенциалов миометрия (в мкВ) и их частоте (за 20 с), которые регистрировались на 8-канальном электроэнцефалографе. Длительность эксперимента составляла 2 часа, скорость движения ленты — 7,5 мм/сек.

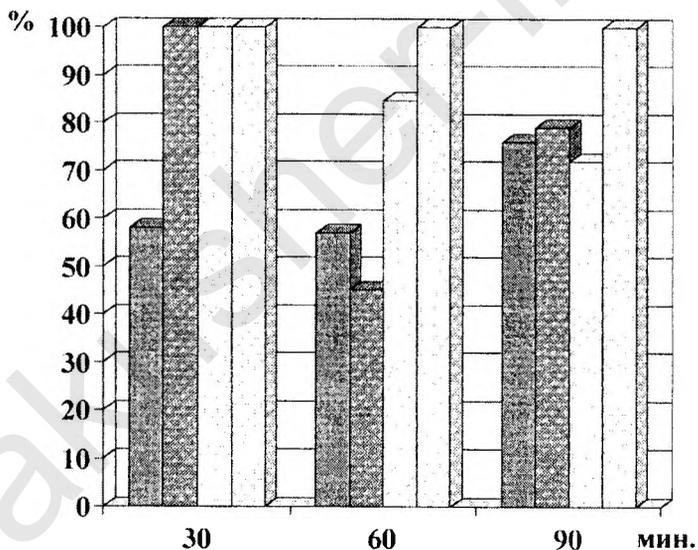
Как показали наши исследования (табл., рис. 1, 2, 3), месулид (3,3 мг/кг) при внутривнутрибрюшинном введении вызывал достоверное снижение биоэлектрической активности миометрия у беременных крыс со сроком 21 день. Этот эффект проявился через 45 мин после введения препарата, а достоверно уменьшалась сократительная активность миометрия через 60 мин. Далее, через 30 мин после регистрируемого эффекта происходило восстановление сократительной активности матки до нормальных величин.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Влияние НПВС на биопотенциалы миоэлектрической активности матки беременных крыс со сроком

Препарат, дозы в/б	Биопотенциал матки	Исход. знач. (%)	Через 15 мин
Месулид 3,3 мг/кг	I	100	92,3 ± 14,3
	П	100	116,4 ± 24,0
Напроксен 100 мг/кг	I	100	105,6 ± 23,4
	П	100	89,7 ± 17,6
Ибупрофен 265 мг/кг	I	100	109,1 ± 17,4
	П	100	122,1 ± 20,0
Мовалис 2,5 мг/кг	I	100	127,8 ± 14,3
	П	100	82,4 ± 16,7

Примечание: * — показатель достоверности по отношению к исходным значениям $P < 0,05$



■ Ибупрофен ■ Напроксен □ Месулид □ Мовалис

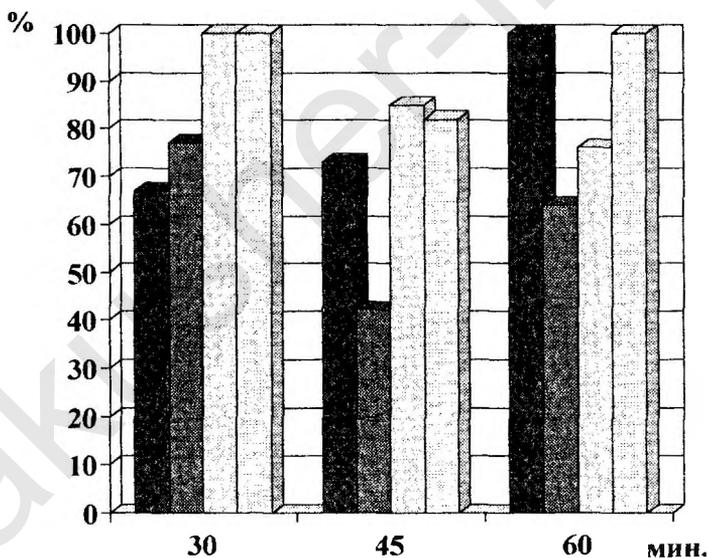
Рис. 1. Токолитическое действие НПВС
(воздействие на амплитуду маточных сокращений у беременных крыс)

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В АКУШЕРСТВЕ

Таблица

21 день (I — амплитуда, II — частота, исходный уровень принят за 100%)

Через 30 мин	Через 45 мин	Через 60 мин	Через 90 мин
102,1 ± 18,2	84,5 ± 16,5	72,7 ± 6,2*	98,0 ± 7,6
106 ± 12,2	85,1 ± 13	76,1 ± 14,3*	92,1 ± 11,2
80 ± 21,0*	45,5 ± 19,2*	79 ± 11,7*	89,8 ± 10,2
77,2 ± 7,4*	42,7 ± 18*	64,7 ± 25,1*	89,7 ± 16,9
58 ± 9,3*	57,3 ± 11,2	76,1 ± 8,5*	90,2 ± 12,1
67,1 ± 6,1*	73,5 ± 17,5*	100 ± 19,9	100 ± 18,6
120 ± 7,1	121,1 ± 15,0	129,6 ± 22,6	100 ± 16,2
105 ± 5,6	82,4 ± 19,1	125,3 ± 12,9	100 ± 14,8



■ Ибупрофен ■ Напроксен □ Месулид □ Мовалис

Рис. 2. Токोलитическое действие НПВС (воздействие на частоту маточных сокращений у беременных крыс)

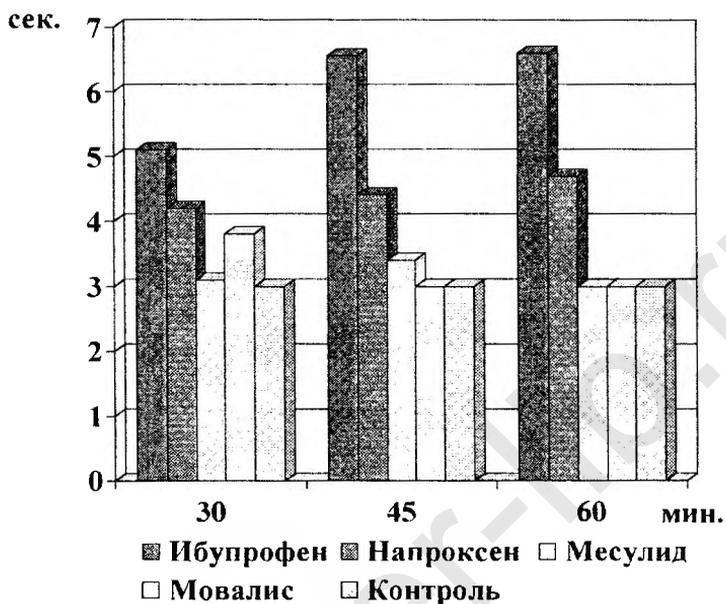


Рис. 3. Обезболивающее действие НПВС

Заметный токолитический эффект проявил напроксен (100 мг/кг). Угнетение амплитуды и частоты биопотенциалов матки наступило через 30 мин после введения, достигая наибольшего эффекта через 45 мин после введения. Восстановление уровней биопотенциалов наступило через 1,5–2 часа после введения.

Ибупрофен (265 мг/кг) вызывал достоверное угнетение амплитуды и частоты биопотенциалов матки через 30–45 минут после введения. Токолитическое действие препарата оказалось довольно длительным. Показатели биопотенциалов матки приблизились к нормальным величинам через 90 мин после введения. Введение мовалиса (2,5 мг/кг) привело к иным результатам. Препарат не вызывал угнетения сократительной активности матки, а даже, напротив, незначительно (недостоверно) увеличивал амплитуду биопотенциалов.

4.8. НПВС И ПЛОД

В настоящее время не вызывает сомнений, что НПВС переходят от матери к плоду. Показан прямой трансплацентарный пассаж салицилатов (Levy, Garretson, 1974; Lynd et al. (1976), а также индометацин (Traeger et al., 1973). После приема аспирина во время беременности концентрация салицилатов в плазме у новорожденных через 1 мин после рождения равняется дозе, обнаруженной в плазме крови у матери (Levy, Garretson, 1974). После применения индометацина у беременных обезьян-резус уровни в крови плода были обнаружены в тех же самых концентрациях, что и у матери (Novy, 1978). Таким образом, салицилаты и индометацин в крови плода и матери равняются приблизительно 1:1. Первым этапом метаболизма ацетилсалициловой кислоты (аспирина) является ее гидролиз для превращения в салициловую кислоту. В организме человека этот гидролиз протекает очень быстро, начинаясь во время его абсорбции в пищеварительном тракте после перорального введения и завершаясь в сыворотке крови и в печени. Во время беременности гидролитическая активность не изменяется (Amon et al., 1977). Время полувыведения *in vivo* после проглатывания 1 г ацетилсалициловой кислоты составляло соответственно 0,3 ч у беременных и 0,32 ч у небеременных женщин. Фармакокинетика салицилатов не является линейной. Около 15% экскретируется в виде салициловой кислоты, этот процесс в большей степени зависит от функции почек и pH мочи (Levy, Giacomini, 1978). Новорожденные имеют только ограниченную способность к метаболизму салициловой кислоты (Levy, Garretson, 1974).

Фармакокинетика индометацина показывает, что пик его концентрации в сыворотке крови достигается на протяжении 90–120 мин после приема внутрь или ректально (Alvan et al., 1975; Wallusch et al., 1978).

В плазме крови около 90% связано главным образом с альбумином (Hvidberg и соавт., 1972). Около 30% вещества экскретируется в неизменном виде с мочой, а остальное количество экстенсивно метаболизируется печенью и в виде конъюгированных метаболитов в моче и кале (Duggan et al.,

1972). Alvan и соавт. (1975) показали, что период полувыведения значительно больше (в среднем 5–6 ч), чем сообщалось ранее, с большими вариациями между показателями у здоровых людей и отдельных субъектов.

У новорожденных элиминация индометацина значительно медленнее, чем у матери, вероятно, за счет неадекватной метаболической функции печени или почек или обоих органов. У новорожденных, так же как и у взрослых, связывание с белками является высоким и превышает 90–95% (Bhat et al., 1979). Traeger и соавт. (1973) сообщили, что период полувыведения индометацина составляет 14,7 ч у доношенных новорожденных по сравнению с 2,4 ч у беременных женщин. Эти же авторы показали, что назначение индометацина внутрь в родах приводит к созданию концентрации в крови плода, значительно превышающей концентрацию у матери, которая зависит от времени введения матери индометацина и времени окончания родов. Bhat и соавт. (1979) сообщили, что у недоношенных детей период полувыведения индометацина составляет 11–20 ч и был значительно выше при сроке беременности менее 32 нед, по сравнению со сроком, превышающим 32 нед беременности. Возможно, что, частично, эти различия могут быть связаны с эффектом индометацина при терапии преждевременных родов, в равной степени как и возникновение побочных эффектов. У новорожденных закрытие артериального протока зависит от срока беременности, при котором был назначен индометацин (McCarthy et al., 1978). Friedman и соавт. (1978) продемонстрировали даже большой период полувыведения индометацина (21–24 ч) при использовании высокочувствительной электронной техники, а также выявили, что агрегация тромбоцитов при преждевременных родах может быть нарушена в течение 9–10 дней после введения однократной дозы индометацина.

У плода информация о влиянии НПВС в основном получена на экспериментальных моделях у животных. Однако эти результаты трудно интерпретировать, так как использовались различные биологические особи, дозы и способ введения НПВС, различие между острыми и хроническими экспериментами. Так, высокая перинатальная смертность отмечена при использовании фенамата (Waltman et al., 1973), а также

индометацина (Levin et al., 1979) у беременных овец. Novy (1978) отметил 50% плодовую смертность у обезьян-резус во время длительного введения индометацина, но эта смертность была связана с пролонгированной беременностью, а у некоторых животных с пролонгированием родов и гипоксией плода во время родов. В клинических исследованиях не выявлено повышения плодовой гибели, хотя в 1 наблюдении отмечалась антенатальная гибель плода (Parks et al., 1977), а в исследовании Turner, Collins (1975) отмечено повышение частоты мертворождений при использовании больших доз аспирина во время беременности. Однако такого повышения мертворождения не выявлено в других, более обширных, исследованиях (Sharigo et al., 1976). Пролонгирование родов больше, чем пролонгирование беременности, представляет риск для плода (Keirse, 1980).

Главной опасностью использования НПВС при лечении преждевременных родов является их способность вызывать закрытие артериального протока. После рождения активный процесс сужения артериального протока за счет сокращения мышц в последующем может определяться как анатомическое закрытие с более замедленным процессом (на протяжении недели) после рождения (Gittenberger de Groot, 1978). НПВС могут вызывать сужение мышечных волокон артериального протока, и этот эффект не является результатом прямого токсического воздействия НПВС, ибо может возвращаться к исходному состоянию путем инфузии ПГЕ. Некоторые авторы описали выраженное сужение артериального протока до рождения плода (Arcilla et al., 1969; Kohler, 1967; Levin et al., 1978). Однако роль артериального протока в кровообращении плода неизвестна, и даже полное хирургическое лигирование протока в матке безопасно (Haller et al., 1967). Несмотря на это, сужение артериального протока во время внутриутробной жизни плода приводит к отчетливому повышению давления в артериях легких, так как сосудистая резистенция легких у плода высоко сравнима с нижней частью тела плода, включая плодово-плацентарное кровообращение. Levin (1980) также показал повышение сосудистой резистентности в легких как результат повышения тонуса гладкой мышцы сосудов на протяжении нескольких дней. У новорожденных наиболее ча-

сто можно отметить синдром персистирующей легочной гипертензии. Влияние на другие сосудистые системы НПВС менее изучены. Например, показано, что индометацин может уменьшать церебральный кровоток у бабуинов и нарушает ауторегуляторный процесс в отношении CO_2 (Pickard, MacKenzie, 1973). В то же время у обезьян не выявлено после применения индометацина уменьшения кровотока в мозгу у плода (Heumann, Rudolph, 1978). У плодов крыс индометацин повышал области нейронального некроза (Sharpe et al., 1977), однако используемые дозы были высокими и схожими с теми, которые вызывают олигурию, азотемию и повышение креатинина у человека. При применении низких доз не выявлено побочных эффектов (Sharpe, 1978). При длительном применении индометацина у обезьян-резус Novy (1978) отмечено снижение объема амниотической жидкости как у недоношенных, так и переношенных беременностях.

Mieder, Augustin (1980) изучали уровни ПГ в амниотической жидкости при преждевременных родах и влияние индометацина на эти уровни. Авторы терапию начинали с в/в введения фенотерола и верапамила и приема внутрь 200 мг в день индометацина. По мере уменьшения симптомов угрозы прерывания беременности в дальнейшем применяли только индометацин в течение 7–10 дней. Уровни ПГ были в пределах нормальных величин, при получении образцов околоплодных вод путем амниоцентеза (серии E и F). Hallak и соавт. (1991) описали случай лечения угрожающих преждевременных родов при многоплодной беременности в дозе 200 мг/день в течение 7 дней, начиная с 34 нед и 5 дней беременности. В процессе лечения у одного из плодов из двойни отмечено закрытие артериального протока, трикуспидальная регургитация, дисфункция правого желудочка и перикардит. Отмечено выраженное маловодие у обоих плодов. Все эти явления прошли через 7 дней после отмены лечения. Беременная была родоразрешена в 37 нед, все плоды оказались живы и развивались нормально на протяжении двух месяцев. Авторы считают, что при лечении индометацином необходим тщательный мониторинг для раннего выявления признаков маловодия и сужения артериального протока.

Таким образом, несмотря на ряд сообщений об успешном лечении индометацином преждевременных родов (Zuckerman et al., 1974; Moise et al., 1988; Morales et al., 1989), а также многоводия (Kirshon et al., 1990), все же указания о возможности сужения артериального протока при использовании индометацина ограничивает его применение при беременности (Moise et al., 1988). Назначение матери индометацина приводит к уменьшению образования мочи у плода (Kirshon et al., 1988; Dmandt et al., 1990), что может приводить к маловодию (Kirshon et al., 1990). Hallak и соавт. (1991) применяли тербуталин в дозе 2,5 мг каждые 4 ч и индометацин по 50 мг каждые 6 ч (200 мг/день).

Существенно отметить, что в работе Moise и соавт. (1988) выявлено у 7 из 14 плодов в процессе лечения индометацином преждевременных родов сужение артериального протока с его восстановлением во всех случаях в течение 24 ч после прекращения лечения индометацином. У 3 плодов отмечено сочетание сужения артериального протока и трикуспидальной регургитации. Схожие кардиоваскулярные эффекты отмечены в работе Eronen и соавт. (1992). Эффект индометацина на уменьшение объема околоплодной жидкости достаточно хорошо документирован (Kirshon et al., 1985; Morales et al., 1989; Kirshon et al., 1990). Kirshon и соавт. (1988) отметили значительное уменьшение почасового выделения мочи у плода при применении индометацина, что было предложено в качестве лечения симптоматического многоводия (Kirshon et al., 1990). Многие исследователи рекомендуют терапию индометацином применять менее 72 ч (Niebyl, 1981; Niebyl, Witter, 1986; Moise et al., 1988; Eronen et al., 1991). Сужение артериального протока при терапии индометацином идентифицировано уже в сроки 26–27 нед беременности (Moise et al., 1988; Eronen et al., 1991). Niebyl (1981, 1986), опираясь на свои собственные экспериментальные данные, рекомендует применение индометацина прекращать на сроке беременности менее 34 нед. Eronen и соавт. (1991) выявили, что вторичное сужение артериального протока отмечается по мере применения индометацина с прогрессированием беременности. Токсичность для плода индометацина быстро прекращается после его отмены (Eronen et al., 1991). Moise и соавт. (1988) применяли индометацин у 13

беременных женщин в дозах от 100 мг до 175 мг/день максимально в течение 72 ч. Срок беременности колебался в пределах от 26,5 до 31 нед беременности. Dudley, Hardie (1985) полагают, что использование индометацина до 34 нед беременности является безопасным методом лечения преждевременных родов. Пролонгированное использование индометацина при лечении многоводия должно проводиться при тщательном эхокардиографическом обследовании артериального протока плода (Cabrol et al., 1987; Moise, 1988). Niebyl, Witter (1986) проводили лечение преждевременных родов индометацином и изучили исход для плода. Изучено также влияние индометацина на новорожденного. Исследование проведено у 46 детей. Индометацин назначали перорально по 50 мг, затем по 25 мг каждые 4 ч в течение 24 ч. При возобновлении схваток курс повторяли. Лечение проводили до 34 нед беременности. Детей, подвергавшихся действию индометацина, сравнивали с детьми 2 контрольных групп. Значительного различия в оценке по шкале Апгар, массе тела при рождении и гестационному возрасту в группе не выявлено. Частота осложнений, включая гипокальциемию, гипогликемию, респираторный дистресс-синдром, сепсис, а также неонатальная смертность во всех группах были приблизительно одинаковыми. Случаев зарращения артериального протока или персистирующего плодового кровообращения не отмечено. Идентичные закономерности выявлены и в работе Ovadia (1988). Необходимо отметить, что при наличии хориоамнионита при преждевременных родах выделяется большое количество ПГЕ из амниона и хориодецидуа, но не из плаценты. Поэтому хориоамнионит, по всей вероятности, приводит к очень раннему возникновению преждевременных родов за счет повышения образования ПГЕ в амнионе и хориодецидуа (Lopez Bernal et al., 1989). Ромега и соавт. (1989) показали активацию липоксигеназного пути арахидоната, который активируется во время преждевременных родов. Концентрация лейкотриенов В4 является маркером (в амниотической жидкости) для диагностики и оценки эффективности терапии преждевременных родов. Среди современных работ следует отметить сообщение Buderus и соавт. (1993) о двух случаях почечной недостаточности у двух недоношенных новорожденных, и авторы предпо-

лагают токсический эффект пренатального лечения индометацином. Индометацин педиатры используют в течение около 20 лет для закрытия артериального протока (Friedman et al., 1976). Известны также ряд побочных эффектов, в частности, влияние на функцию почек, нарушение гемопозза и коагуляции, перфорация тонкого кишечника (Seyberth et al., 1983; Guignard Gayon, 1988; Vanhaesebrouck et al., 1988), а также преждевременное закрытие артериального протока с последующей гипертензией (Moise et al., 1988) и развитием маловодия (Hendricks et al., 1990). Rasanen, Jouppila (1995) провели рандомизированное исследование о функции сердца у плода и состояния артериального протока при лечении угрожающих преждевременных родов индометацином и сулиндаком. 10 беременным назначили индометацин и 10 беременным — сулиндак в течение 4 дней в сроки 28–32 нед беременности. Авторы отметили существенное снижение пульсационного индекса (ПИ-отношение разницы максимальной систолической и минимальной диастолической скорости кровотока к средней скорости кровотока) у плода в артериальном протоке спустя 4 ч после начала терапии индометацином, а сулиндак оказывает только мягкий и транзиторный констриктивный эффект. Как известно, индометацин применяется с 1974 г. для терапии преждевременных родов. Keirse (1989), Morales и соавт. (1989) показали, что он эффективнее, чем бета-адреномиметик ритодрин, и должен применяться до 34 нед беременности. Сулиндак (Sulindak) представляет более мягкий, мало или почти не переходящий через плаценту препарат (Flower et al., 1985), а Carlan и соавт. (1992) применили его с целью лечения преждевременных родов. Сулиндак относится к НПВС. Сулиндак является пролекарством. Его фармакологическая активность обусловлена образованием сульфидного метаболита, который обладает способностью ингибировать синтез простагландинов и оказывает противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. Режим дозирования: принимают внутрь, средняя доза составляет 400 мг/сут в 2 приема, указанную дозу не рекомендуется превышать. Могут быть эффективны и меньшие дозы. Курс лечения составляет 7–10 дней. Побочное действие: возможны боли в животе, диспепсия, тошнота, рвота, диарея, запор, метеоризм, анорексия,

спазмы ЖКТ, кожная сыпь и зуд, головокружение, головная боль, нервозность, шум в ушах, отеки. Установлено, что индометацин оказывает существенный констриктивный эффект на артериальный проток в 28–32 нед беременности уже спустя 4 ч после начала терапии, а сулиндак оказывает более мягкий и преходящий эффект на артериальный проток (Rasanen, Jorppila, 1995). Необходимо отметить, что, по данным Moise (1988), индометацин также вызывает возвращение суженного артериального протока к первоначальному состоянию после отмены препарата.

4.9. НПВС И МАЛОВОДИЕ

Маловодие может быть связано с ингибиторами простагландинсинтетазы, которые назначаются при преждевременных родах. Hendricks и соавт. (1990) ретроспективно изучили связь маловодия с длительным (более 72 ч) применением индометацина и ибупрофена у 67 женщин с преждевременными родами по сравнению с использованием ритодрина и сульфата магния у 67 женщин с демографическими близкими параметрами, также имевших преждевременные роды (контрольная группа). Маловодие развилось у 26 из 37 женщин, леченных индометацином, и у 8 из 30 женщин, леченных ибупрофеном. В контрольной группе маловодие наблюдалось только у 2 женщин, у одной из них было внутриутробное нарушение роста плода. Все 34 женщины с маловодием в группе, леченной НПВС, родили после прекращения лечения этими препаратами, в то время как в контрольной группе маловодие персистировало. Случаев почечной недостаточности, преждевременного закрытия артериального протока, леченой гипертензии или нарушений свертывающей системы крови ни у кого из детей, рожденных в 2 группах, не было (Hendricks et al., 1990).

НПВС являются эффективными средствами в уменьшении частоты преждевременных родов, однако они могут быть обнаружены в существенных концентрациях в кровообращении плода и оказывать повреждающее действие на плод за счет влияния на ПГ-зависимые системы у развивающегося плода и новорожденного. Учитывая побочные эффекты, вызываемые

НПВС у плода, такие как преждевременное закрытие артериального протока, легочная гипертензия и кровотечения, которые были описаны в литературе, что послужило основанием для более ограниченного применения в клинике этих веществ. В это же время короткое применение НПВС (< 72 ч) не выявило неблагоприятного влияния на плод, а длительное их применение может быть повреждающим для плода (Csaba et al., 1987). В ряде больших исследований при длительном применении НПВС не идентифицированы их эффекты на плод и новорожденного.

Rudolph, Neumann (1978, 1981), Neumann, Rudolph (1978) одними из первых детально изучили гемодинамические изменения в эксперименте на плодах овцы блокаторов простагландинсинтетазы, в частности салициловой кислоты и индометацина, а также представили данные о влиянии ПГ серии E и F на маточно-плацентарную циркуляцию и пупочно-плацентарное кровообращение. Ткани плода, включая плаценту, содержат ПГ и имеют возможность их синтезировать. Более того, уровни ПГЕ₂ и ПГF_{2α} в крови плода существенны, ПГЕ₂, введенный плоду овцы, вызывает отчетливое повышение кровотока в легких, миокарде, надпочечниках и мышечно-скелетной системе. Угнетение ПГ синтеза у плода овцы в матке вызывает незначительное повышение в колебаниях желудочкового выброса и пупочно-плацентарной кровотоке, отчетливо повышает в миокарде и надпочечниках кровотоков и вызывает незначительное повышение кровотока в легких. Кровоток на периферии и в желудочно-кишечном тракте уменьшается. Таким образом, ПГ не влияют отчетливо и не играют существенную роль в регуляции кровотока в плаценте или легких у нормальных плодов и оказывают умеренный периферический сосудорасширяющий эффект. ПГ играют важную роль в поддержании расширения артериального протока в течение внутриутробной жизни плода (ПГЕ₁ и ПГЕ₂ вызывают релаксацию изолированных полосок артериального протока). Авторы обнаружили, что ацетилсалициловая кислота, индометацин, напроксен вызывали сужение артериального протока с повышением АД у плодов в легких овец, в матке (Neumann, 1987).

При изучении ПГ в тканях эмбрионов крысы и влияния НПВС радиоиммунным методом определили содержание ПГ

в тканях плодов крыс *in vivo* и *in vitro* и влияние НПВС — ацетилсалициловой кислоты (625 мг/кг), натрия салицилата (625 мг/кг), индометацина (4 мг/кг), ибупрофена (800 мг/кг), меклофенамовой кислоты (500 мг/кг). Установлено, что НПВС, зависимо от дозы, угнетают синтез ПГ в тканях плодов *in vitro*, но не всегда в той же степени подавляют этот процесс *in vivo*. Корреляции между ингибированием синтеза ПГ и появлением дефектов конечностей у плодов крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты не отмечается. Появление дефектов конечностей у плодов крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты, очевидно, не связано с ингибированием синтеза ПГ. Naden и соавт. (1985) показали, что введение индометацина вызывает снижение маточно-плацентарного кровообращения у животных, что подчеркивает то обстоятельство, что поддержание маточного кровотока зависит от постоянного синтеза вазодилатирующих ПГ. Однако вазоконстрикция после введения индометацина может иметь и другой механизм, чем уменьшение синтеза ПГ. Так, введение 2,5 или 10 мг/кг в/в индометацина 7 овцам в поздние сроки беременности быстро повышало системную и маточно-плацентарную сосудистую резистенцию (от 80% до 100%) и среднее АД на 30% и снижало в среднем на 30% системный и маточно-плацентарный кровоток в течение 5 мин. Вазоконстрикция была преходящей и через 60 мин не было выявлено маточной или системной вазоконстрикции, хотя имело место снижение в плазме крови из артерий матки и уровни ПГ оставались уменьшенными в течение 180 мин, что указывает на то, что маточный кровоток не прямо связан с уменьшением синтеза ПГ. А. Кацулов и соавт. (1987), изучая вопрос о повреждающем действии индометацина на плод, провели ретроспективное изучение исхода беременности для плода у 69 женщин, получавших лечение индометацином по 100 мг/сут в течение 5–7 дней при угрозе невынашивания беременности во II триместре. Общая длительность лечения индометацином у некоторых женщин достигала 18–19 дней. У всех женщин беременность закончилась своевременными родами. Дети были здоровыми, без аномалий развития. Таким образом, индометацин в терапевтических дозах, получаемых матерью во II триместре беременности, не оказывает повреждающего дей-

ствия на плод. Однако небольшое количество наблюдений не позволяет сделать окончательные выводы. В то же время Г. Георгиев и соавт. (1989) показали, что в/м введение беременным крысам 3 мг/кг в день индометацина на 18-й, 19-й и 20-й дни беременности приводило к уменьшению концентрации сурфактанта в амниотической жидкости, что указывает на его отрицательное влияние на созревание легкого. В дозе 5 мг/кг индометацин вызывал патологические изменения в ЖКТ матери, гибель части плодов. MacLennan и соавт. (1988) показали, что индометацин, ибупрофен и аспирин вызывали уменьшение вазоконстрикции изолированных полосок пупочной артерии человека в ответ на изменение напряжения PO_2 в эксперименте. Paulick и соавт. (1990) изучили в эксперименте на плодах овцы венозный и сосудистый ответ в печени индометацина и ПГЕ₁. Установлено, что индометацин приблизительно в 6,2 раза повышает сосудистую резистентность артериального протока и сосудов печени. ПГЕ₁, вводимый через 70 мин после введения индометацина в дозе $0,41 \pm 0,09$ мкг/мин на кг массы плода, снижал пупочно-плацентарный кровоток, повышал сосудистую резистентность пупочных артерий и плаценты, возвращал к норме повышенную сосудистую резистентность. Авторы также показали, что отсутствие изменений в сосудистой резистентности пупочной артерии, сосудов плаценты и пупочной вены отмечалось через 60 мин после инъекции индометацина.

4.10. НПВС И ПЛАЦЕНТА

НПВС могут ингибировать НАД- и НАДФ-зависимую 15-гидрокси-простагландин-дегидрогеназу неконкурентно или по смешанному типу ингибирования. Сульфиды цис- и транс-сулиндака и цис- и транс-сулиндак *in vitro* ингибируют 15-гидроксипростагландин-синтетазу соизмеримо или даже сильнее, чем циклооксигеназу (ЦОГ). Сулиндака сульфен, индометацин, ибупрофен и напроксен оказались, по крайней мере, на порядок менее эффективными ингибиторами 15-гидрокси-простагландин-дегидрогеназы, чем ЦОГ. Низкие значения констант ингибирования 15-гидрокси-простагландин-де-

гидрогеназы сульфидами цис- и транс-сулиндак (7,8 мкМ и 6,8 мкМ соответственно) допускают возможность их использования в качестве ингибиторов 15-гидрокси-простагландин-дегидрогеназы *in vivo* (Jagabak, 1988). В тесной связи стоит выяснение вопроса об эндогенных ингибиторах простагландин-дегидрогеназы в плаценте человека. Mibe и соавт. (1992) показали, что внутриклеточные жирные кислоты могут играть уникальную роль в регуляции активности ингибитора простагландин-дегидрогеназы. В обстоятельном исследовании Moise и соавт. (1990) изучен трансплацентарный переход индометацина у человека. До настоящего времени мало изучен вопрос о трансплацентарном переходе индометацина во время беременности у человека. Авторы у 26 беременных при сроке беременности $29,4 \pm 0,5$ нед назначали 50 мг индометацина внутрь и через $6,08 \pm 0,07$ ч произвели 42 кордоцентеза по стандартным показаниям с определением уровня индометацина в сыворотке крови плода и в амниотической жидкости. Установлено, что уровни индометацина у матери и плода существенно не различались (218 ± 21 нг/мл против 219 ± 13 нг/мл). Материнско/плодовое отношение в сыворотке составило $0,97 \pm 0,07$ и не было связано со сроком беременности. В сыворотке крови плода уровень индометацина был существенно выше, чем в амниотической жидкости (219 ± 16 нг/мл против 21 ± 1 нг/мл; $p < 0,001$). Плодово/амниотическое соотношение было $10,0 \pm 1,2$ и не изменялось по мере прогрессирования беременности ($p = 0,11$). Таким образом, индометацин легко переходит трансплацентарный барьер, и только небольшое его количество в неизменном виде обнаружено в амниотической жидкости. Как известно, индометацин является эффективным средством лечения преждевременных родов (Zuckerman et al., 1974, 1984). Были опубликованы данные о возможном преждевременном закрытии артериального протока у плода, что привело к рекомендации некоторых авторов использовать индометацин только до 34 нед беременности (Dudley, Hardie, 1985; Niebyl, Witter, 1986). Это базируется также на сообщениях о наличии синдрома персистирующего фетального кровообращения (ПКФ) как проявление нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы, которая связана с сужением артериального протока как результата введения индометаци-

на, особенно при длительном его введении после 34 нед беременности (Niebyl, 1981). Dudley, Hardie (1985) предположили, что отсутствие неонатальных осложнений до 34 нед срока применения индометацина связано с плохим переносом индометацина на этих сроках беременности. Хотя трансплацентарный переход индометацина показан в экспериментах на крысах, и предположительно подтверждают эту теорию Klein и соавт. (1981), недавние исследования, проведенные у человека, показали, что сужение артериального протока по данным эхографии отмечается раньше 26 нед беременности, когда индометацин используется для лечения угрозы прерывания беременности (Moise et al., 1988). Как известно, функциональное закрытие протока происходит в течение 10–15 ч после рождения, анатомическое закрытие обычно заканчивается на 3-м месяце жизни. У недоношенных детей артериальный проток закрывается позже, как правило, с 8-й по 10–12-ю нед. На 3-м месяце жизни артериальный проток бывает закрытым очень редко. Поэтому о персистирующем артериальном протоке должна идти речь только после 3-го мес жизни; в течение же первых 3 мес говорят об открытом артериальном протоке. В этом процессе, несмотря на то, что причина незакрытия протока неясна, имеет значение синтез простагландинов. ПГ действуют на стенку протока расслабляюще и поддерживают его открытым. Уровень ПГ у недоношенных выше, чем у доношенных, и в связи с этим расслабляющий механизм у них более выражен. Чувствительность к ПГ и кислороду зависит от возраста. При снижении парциального напряжения кислорода в артериальной крови уже функционально закрытый проток может снова открыться. Wagner (1996) рекомендует при лечении недоношенных и родившихся с большим лево-правым сбросом детей потреблять ограниченное количество жидкости. При большом сбросе можно попытаться достичь закрытия протока с помощью индометацина. Его применяют в дозе 0,2 мг/кг массы тела внутривенно до 3 раз в сутки с промежутком от 18 до 12 ч, причем в течение первых двух дней жизни вторая и третья дозы должны быть снижены до 0,1 мг/кг массы тела. Нужно строго учитывать, что лечение индометацином противопоказано при печеночной или почечной недостаточности, нарушениях свертываемости крови

(тромбоцитопения), внутричерепных кровоизлияниях. Чем больше степень недоношенности, ниже масса тела новорожденного или чем старше ребенок, тем менее эффективен индометацин.

Moise и соавт. (1990) назначали внутрь индометацин в дозе 50 мг приблизительно за 5 ч до производства кордоцентеза. У матери уровни индометацина при приеме внутрь или в капсуле колебались от 42 до 690 нг/мл (в среднем 218 ± 21 нг/мл), а у плода от 87 до 496 (в среднем 219 ± 13 нг/мл). Эти данные показывают, что хотя индометацин используется как эффективное токолитическое средство, но имеется потенциальная опасность его влияния на плод. Klein и соавт. (1981) при введении беременным крысам индометацина внутрь в желудок на 11–12-й дни беременности у матери отмечены в плазме крови уровни индометацина, превышающие в 37–66 раз уровни у плода, а в срок родов (21-й день беременности) — в 3–4 раза больше, чем у плода. В другом исследовании вводили индометацин в дозе 10 мг/кг внутрь беременным крысам и исследовали его уровни в крови матери и плода спустя 8 ч (Mottma, Такао, 1987). Установлено, что материнско/плодовое соотношение снижалось по мере прогрессирования беременности с уровня 5,0 на 19-й день, 3,5 на 20-й день и 2,8 на 21-й день беременности. Parks и соавт. (1977) изучили трансплацентарный переход индометацина у беременных кроликов и показали, что индометацин определяется у плода через 15 мин после дачи его матери. Хотя уровни индометацина у плода ниже, чем у матери, за период исследования, равный 120 мин, авторы отметили тенденцию к уравновешиванию концентрации у плода и матери. Кроме того, в амниотической жидкости уровни индометацина были выше, чем соответствующие уровни у плода через 60 мин, но уже через 2 ч отмечается уровень ниже в амниотической жидкости по сравнению с уровнем в сыворотке крови у плода. По данным Траегг и соавт. (1973), только у человека при введении индометацина в дозе 2 мг/кг внутрь роженицам спустя 5 ч отмечается равновесие его уровня в сыворотке крови плода и в сыворотке крови матери. В амниотической жидкости уровни индометацина были ниже, что удивляет, так как плодовая моча — первичный источник амниотической жидкости во II и

III триместрах беременности. У взрослых только 12% индометацина выводится почками в неизменном виде (Duggan et al., 1972), а в печени происходит биораспад препарата. В экспериментах *in vitro* у кроликов распад индометацина ниже в тканях плода и в крови, чем у новорожденных (Evans et al., 1981), поэтому у новорожденных отмечается более длительный период полувыведения, чем у взрослых (Thalji et al., 1980). Можно предположить, что индометацин в амниотической жидкости экскретируется в неизменном виде. Более правдоподобное предположение состоит в том, что у плода в сыворотке крови отмечается более высокий уровень индометацина по сравнению с уровнем в амниотической жидкости, есть изменения в образовании мочи как результат воздействия индометацина на почки плода. Kirshon и соавт. (1988) продемонстрировали, что введение индометацина при преждевременных родах приводит к снижению экскреции мочи спустя 5 ч после введения препарата. Эта теория подтверждается экспериментальными исследованиями на животных (Parks et al., 1977). Вскоре после введения индометацина матери в амниотической жидкости уровни его выше, чем в сыворотке крови плода, а спустя 2 ч эти показатели восстанавливаются. Снижение образования мочи ведет к повышению уровня индометацина в сыворотке крови плода.

Кроме того, авторы исследовали в амниотической жидкости уровни индометацина приблизительно через 6 ч после его введения матери, т. е. время, необходимое для начала снижения экскреции мочи у плода, как это описал Kirshon и соавт. (1988). Рекомендации, что индометацин необходимо назначать до 34 нед беременности, исходя из того, что он в это время плохо переходит через плаценту, не подтверждаются экспериментальными исследованиями на животных, а для подтверждения предположения, что очень недоношенный плод менее чувствителен к сужению артериального протока НПВС по сравнению с доношенными (Mottma, Такао, 1987), применимо к человеку, необходимы дальнейшие исследования.

При изучении влияния введенного экзогенного простаглицина на центральную и маточную гемодинамику в условиях хронической катетеризации беременных морских свинок до и

после введения индометацина Weiner и соавт. (1989) показали, что простаглицлин в дозах 6, 25, 12, 5, 25, 50 и 125 мг/кг/мин вызывает дозозависимое изменение АД и скорость кровотока в матке, повышение ЧСС и повышение маточной резистентности сосудов при назначении любой дозы препарата и вызывает неблагоприятный эффект на маточный кровоток. В другой работе этих же авторов при изучении вопроса о том, уменьшает ли индометацин гипотензивную реакцию у матери на кровопотерю в течение инфузии магния сульфата беременным овцам, было показано, что магния сульфат увеличивает гипотензивную реакцию у беременных овец на кровопотерю. Известно также, что магния сульфат увеличивает образование простаглицлина в тканях *in vitro* и *in vivo*. Chestnut и соавт. (1989) в исследовании на беременных овцах с хронически имплантированными датчиками и катетерами установили, что индометацин (2 мг/кг/ в/в) при введении за 60 мин до начала инфузии магния сульфата (4 г в/в в течение 5 мин, затем 4 г/ч в/в в течение 3,5 ч) не изменяет среднее АД, ЧСС, сердечный выброс и маточный кровоток к концу периода дозированной кровопотери (20 мл/кг в течение 60 мин). Таким образом, индометацин не изменяет гипотензивную реакцию у беременных овец на кровопотерю в течение инфузии магния сульфата. Авторы считают, что простаглицлин не участвует в опосредованной усиливающимся эффектом магния сульфата на гипотензивную реакцию, обусловленную кровопотерей. Weiner и соавт. (1989) также считают, что простаглицлин в виде инфузий оказывает неблагоприятный эффект на маточный кровоток и эти изменения нельзя предотвратить предварительным введением НПВС. Кроме того, авторы не рекомендуют применять простаглицлин у беременных с преэклампсией до детального изучения его влияния в экспериментах на животных. Это обусловлено тем обстоятельством, что некоторые авторы рекомендуют при выраженной преэклампсии использовать короткую терапию простаглицлином (Toppozada et al., 1987) с учетом того, что при преэклампсии (ПЭ) нарушен баланс между простаглицлином и тромбоксаном. Clark и соавт. (1982) показали, что инфузия простаглицлина беременным овцам приводит к снижению АД у матери и повышению маточного кровотока, хотя впоследствии было показано, что это имеет

место лишь в кровотоке вне котиледонов. Кровоток к котиледоне овцы с синдесмо-хориальной плацентой не изменяется при введении простаглицлина (Zandauer et al., 1985; Rankin et al., 1987). Jourpila и соавт. (1985) при ПЭ обнаружили 24% уменьшение кровотока в межворсинковом пространстве во время инфузии простаглицлина. Эффект экзогенного простаглицлина на сердечно-сосудистую систему и маточный кровоток не изучен у животных с гемохориальной плацентой или у беременных с дефицитом эндогенного простаглицлина. Беременные морские свинки имеют гемохориальную плаценту, как и у человека (Weiner et al., 1986). Лечение простаглицлином ПЭ показало неоднозначные результаты (Fidler et al., 1981, Lewis et al., 1981; Topozada et al., 1987). Хотя при введении простаглицлина отмечается отчетливое снижение АД у матери, но наблюдается ряд мертворождений в лечебной группе, при применении простаглицлина в дозе 50 мкг/кг/мин, а также уменьшение маточного кровотока и повышение сосудистой резистентности маточных артерий. Экспериментальные исследования Weiner и соавт. (1989) показали, что предварительное введение индометацина с последующим введением простаглицлина лишь усиливает побочные эффекты у плода в виде снижения маточного кровотока и повышения сосудистой резистентности в сосудах маточных артерий. Наконец, следует подчеркнуть, что у овец и человека маточно-плацентарное русло более рефрактерно АП-вызванной вазоконстрикции, чем системное кровообращение. АП в условиях *in vitro* повышал образование простаглицлина (ПГ₂) в матке, но не артериями сальника у беременных овец. По мнению Magness и соавт. (1992), ПГ могут обеспечивать такое различие. АП (1, 15 и 11,5 мкг/мин) дозозависимо приводил к повышению АД и системной маточной сосудистой резистентности ($p < 0,05$). Метаболит ПГ₂ (6-кето-ПГF_{1 α}) в маточной вене повышался с 166 ± 70 до 233 ± 114 и 631 ± 323 мг/мл соответственно ($p < 0,05$), а уровни в артериальной крови повышались с 67 ± 24 до 145 ± 78 и 312 ± 173 мг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Угнетение содержания ПГ в матке индометацином не изменяло базальный кровоток или ответ системного кровотока к АП, при одновременном снижении ПГ в матке и повышении

вазоконстрикторного ответа в сосудах матки *in vitro* ($p < 0,05$). У беременных овец АП повышает образование ПГ₂. Как известно, нормальная беременность связана с развитием относительной сосудистой рефрактерности к системному прессорному эффекту на инфузию АП у женщин (Gant et al., 1973), а также у беременных овец (Naden и соавт., 1981; Rosenfeld et al., 1981) и из других сосудистых лож (Berssenbrugge et al., 1980). Более того, в поздние сроки беременности у овец и человека маточно-плацентарное сосудистое русло даже более рефрактерно к введению АП, вызывающего вазоконстрикцию, чем системные сосуды (Erkkola et al., 1990). Этот механизм неясен. Однако вазодилататорные эйкозаноиды — простаглицлин (ПГ₂) и ПГЕ₂ повышаются в моче, в плазме крови системного кровотока и венозного кровотока в матке при нормальной беременности (Mitchell et al., 1978, 1980; Goodman et al., 1982; Mangess, 1990). Этот системный прессорный и вазоконстрикторный маточный ответ на введение АП увеличивается у беременных с предварительным введением НПВС в поздние сроки беременности у женщин и овец (Everett et al., 1978; McLagheim et al., 1978). Glanel и соавт. (1985) показали, что АП повышает образование ПГ при перфузии котиледона плаценты человека *in vitro*. Местное введение индометацина угнетает базальный уровень образования в матке 6-кето-ПГF_{1α} и в системном кровотоке. АП повышает в венозной системе матки концентрацию ПГ₂. Кроме того, адреналин и норадреналин изменяют образование ПГ₂ (Yoshimura et al., 1991). Местное применение индометацина не только угнетает вызываемое АП повышение уровня простаглицлина, но также увеличивает вазоконстрикторный эффект АП без изменения системного или контралатерального сосудистого ответа матки. Эти наблюдения подтверждают гипотезу, что ПГ₂ и, возможно, ПГЕ₂ могут влиять на изменения маточно-плацентарного вазоконстрикторного ответа к АП и, таким образом, образуют местный механизм для «ауторегуляции» маточно-плацентарного кровотока, предохраняя плод от неблагоприятных эффектов гормональных пептидов. Kuhn, Stuart (1987) изучили эффект циклооксигеназных ингибиторов, таких как индометацин и ибупрофен, на трансплацентарный переход через плаценту с использованием доли плаценты для перфузии. Приме-

нялся антипирин как свободное диффузное вещество и как индикатор эффективности перехода через плаценту НПВС. Индометацин и ибупрофен в дозе 100 ммоль/л были перфузируемы в течение 30 мин через дольку плаценты, и отмечено существенное снижение клиренса антипирина. Увеличение дозы ибупрофена до 500 ммоль/л приводило к дальнейшему снижению клиренса антипирина по сравнению с дозой 100 ммоль/л. Эти НПВС приводили к уменьшению образования 6-кето-ПГF_{1α} (стабильного метаболита простаглицлина) в плодовом кровообращении. Одновременное введение карбациклина (аналога простаглицлина) в дозе 100 нмоль/л и 1 ммоль/л дозозависимым образом возвращало клиренс антипирина к базальному уровню. Эти данные показывают, что угнетение циклооксигеназного пути уменьшает плацентарный перенос веществ, а карбациклин возвращает их к исходному уровню. Поэтому применение НПВС может во время беременности создавать определенные трудности для развивающегося плода путем уменьшения транспортной функции плаценты. Некоторые из НПВС переходят через плаценту (Akbaraly et al., 1981) и могут угнетать синтез простаглицлина в сосудах пуповины. Кроме того, Kuhn, Stuart (1987) показали, что аналоги простаглицлина (карбациклин) могут повышать транспортную функцию плаценты в ситуациях, когда синтез простаглицлина и плацентарный кровоток уменьшен, и оказывать терапевтический эффект при патологическом течении беременности.

При изучении проблемы применения НПВС в периоде новорожденности показано, что применение дексаметазона и индометацина при эндотоксикозе у сосунков крыс, индометацин в дозе 1,5 мг/кг и дексаметазон в дозе 4 мг/кг, препятствует развитию септического шока в связи с уменьшением нарушения гомеостаза глюкозы, так как эти препараты снижали гипогликемию, лактацидемию и смертность животных при их внутрибрюшинном введении (Goto et al., 1990).

Индометацин, который длительно применялся с целью терапии преждевременных родов, существенно не изменял функцию почек у недоношенных новорожденных, в частности уровни креатинина, осмоляльности в моче и сыворотке крови, фракционную экскрецию натрия и гломерулярную фильтра-

цию в первые 10 дней постнатальной жизни (Wurtzel, 1990). Эти данные представляются важными, так как в литературе, в частности в сообщении Heijden и соавт. (1988), отмечено персистирующее изменение функции почек у 9 недоношенных новорожденных, матери которых получали 185 мг/день индометацина во время последних двух дней до родов (срок беременности составил 28 нед). Cantor и соавт. (1980) описали маловодие и транзиторную неонатальную анурию при приеме 150 мг/день индометацина в сочетании с преднизолоном у беременных женщин. Vanhaesebriuck, Thiery (1988) сообщили о почечной недостаточности у трех недоношенных новорожденных после введения матерям ректально индометацина в дозе 200–300 мг/день. Другие исследователи не обнаружили существенных побочных эффектов на состояние плода и новорожденного ребенка при назначении беременной женщине индометацина. Особенно это касается тех моментов, когда индометацин применялся короткое время (1–2 дня) и у новорожденных до 34 нед беременности. Wurtzel (1990) показал, что применение более низких доз индометацина (125 мг/день) не оказывает неблагоприятного влияния на функцию почек. По аналогии с данными Berg и соавт. (1980), Harden (1983) о возникновении десенситизации рецепторов миометрия при длительном применении бета-адреномиметиков можно предположить, что почечные ПГ могут быть вовлечены в процесс десенситизации (нечувствительности рецепторов) при длительном применении индометацина. Такая даун-регуляция может исключить сосудистые эффекты и оставить нетронутыми гломерулярную и тубулярную функции почек. Показано терапевтическое значение индометацина в закрытии артериального протока в связи с тем, что у доношенных и недоношенных детей в плазме крови уровни ПГЕ₂ являются высокими, и быстрое их снижение достигается назначением индометацина с целью закрытия артериального протока (Szczała et al., 1988). Имеются попытки назначения индометацина для профилактики перивентрикулярных и внутрижелудочковых кровоизлияний у детей неонатального периода повышенного риска (Nanigan et al., 1988). Индометацин применялся в дозе 0,1 мг/кг в течение 12, 14, 48 и 72 ч, внутривенно, дробно в течение 3 суток с учетом массы новорожденного (500–999 г и

1000–1500 г). Отмечены снижение частоты перивентрикулярных и внутрижелудочковых кровоизлияний, уменьшение случаев незаращенного артериального протока и пневмоторакса, однако снижение степени риска развития массивного кровотечения у этих детей не отмечено.

Антипирин и содержание ПГ и НПВС

Антипирин используют для оценки пуповинного или маточного кровотока у беременных овец. Pimentel и соавт. (1986) изучили влияние введения антипирина в кровь матери и плода на содержание простагландинов в крови беременной овцы при сроке 104–127 дней беременности. Изучено его влияние на метаболизм ПГ. 4 беременным овцам вводили антипирин в дозах 1,4 или 15 мг/мин. Установлено, что содержание 13, 14-дигидро-15-кето-ПГF_{2α} и 6-кето-ПГF_{1α} не изменялось при введении антипирина в дозе 1 мг/мин. При введении 4 и 15 мг/мин отмечено снижение уровня ПГF_{2α} в маточной вене. Авторами рекомендовано использование антипирина для измерения кровотока в дозах, не превышающих 1 мг/мин, которая, возможно, не оказывает эффекта на метаболизм материнских ПГ. Cashner и соавт. (1986) также показали, что антипирин не влияет на базальный кровоток в матке или в пуповинном кровотоке, даже когда уровни ПГ в матке существенно снижались. Показано также угнетение метаболизма арахидоновой кислоты антипирином или 4-аминоантипирином, которые вызывают снижение маточной активности и уменьшают содержание в маточной вене 13, 14-дегидро-15-кето ПГF_{2α} в условиях *in vitro*, а в условиях *in vivo* отмечено угнетение активности простагландинсинтетазы в микросомах (Cohen et al., 1985). Andrianakis и соавт. (1989) изучили эффект угнетения синтеза ПГ у беременных овец с помощью 4-аминоантипирина в условиях нормотерапии и гипертермии. Препарат вводили в дозе 20 мг/мин в вену плода при нормальной температуре, что приводило к существенному снижению концентрации ПGE₂ и ПГF_{2α} в плазме артериальной крови матери и плода и в маточной плазме венозной крови. Эти результаты показывают, что синтез ПГ в маточно-плацентарном кровотоке вначале проявляется у плода. Возможно, достаточное коли-

чество ПГ образуется в плаценте, а концентрация ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} выше в маточной и пупочной вене плода (плазме), по сравнению с материнской и плодовой артериальной плазмой крови, соответственно (Mitchell et al., 1980).

4.11. НПВС И МНОГОВОДИЕ

Многоводие представляет трудную проблему для лечения. Распространенность составляет 0,5–1,5%. Р. Ои (1999) указывает, что о многоводии говорят, когда при доношенной беременности количество околоплодных вод превышает 2000 мл. При хроническом многоводии количество вод нарастает медленно.

Причины хронического многоводия:

а) У плода:

1) пороки развития ЦНС, например, анэнцефалия, гидроцефалия, менингоцеле;

2) артретзия пищевода или двенадцатиперстной кишки.

б) У матери: сахарный диабет, гемолитическая анемия, многоплодная беременность.

в) Особенности сосудов плаценты и пуповины (при одной яйцевой многоплодной беременности, хориоангиоме), *осложнения у плода.*

Прогноз для плода — неблагоприятный. Перинатальная смертность достигает 50%. Основные причины смерти — пороки развития и недоношенность. В 20–30% наблюдаются грубые пороки развития. Хотя врожденные аномалии развития плода наиболее часто связаны с многоводием, но современные исследования показывают, что приблизительно в 66% причины многоводия установить не удастся (Hill et al., 1987; Carlson et al., 1990). Прогрессирующее многоводие может привести к преждевременным родам, дородовому излитию околоплодных вод и одышке у матери. Хотя повторные амниоцентезы устраняют многоводие, но уменьшение объема амниотической жидкости может приводить к преждевременным родам и отслойке плаценты (Pitkin, 1976). Амниоцентез повышает риск внутриутробной инфекции. Объем околоплод-

ных вод быстро нарастает вновь, поэтому амниоцентез приходится выполнять повторно.

В последние годы показано, что применение индометацина является методом выбора при лечении многоводия (Cabrol et al., 1987; Kirshon et al., 1988; Lange et al., 1989; Kirshon et al., 1990; Mamopoulos, et al., 1990). Так, Cabrol и соавт. (1987) провели лечение многоводия ингибитором простагландин-синтезазы — индометацином у 8 беременных женщин. Для исключения аномалий развития плода определяли уровень α -фетопротеина в крови, кариотип. У 4 беременных выявлен сахарный диабет. Лечение начинали в 24–35 нед и заканчивали в 35–38 нед. Индометацин назначали по 2,2–3 мг/кг в сутки. При необходимости применяли постельный режим и β -адреномиметики. Продолжительность лечения составила 2–11 нед. У 7 женщин произошли самопроизвольные роды, у 1 произведено кесарево сечение. Масса тела детей составила 2750–3600 г, оценка по шкале Апгар 9–10 баллов. Развитие детей в течение 2–6 мес происходило нормально. В процессе лечения у всех беременных отмечено снижение объема вод, высоты стояния дна матки. По мнению авторов, индометацин можно успешно применять для ведения беременности, осложненной многоводием. В настоящее время диагноз многоводия подтверждают с помощью УЗИ. Chamberlain и соавт. (1984) на основании анализа 7562 беременных женщин определили верхнюю границу нормального объема околоплодных вод при вертикальном размере наибольшего водного кармана в 8 см и более, а по данным А. Абухамад (1999) — если этот размер превышает 7 см. Если вертикальный размер наибольшего водного кармана превышает 10 см, то это определяется как выраженное многоводие, которое необходимо лечить назначением индометацина (Lange et al., 1989). Phelan и соавт. (1987) полагают, что более точно диагноз многоводия можно определить при индексе объема околоплодных вод 20 см и более. Используя этот метод, Carlson и соавт. (1990) определили этот индекс при многоводии свыше 24 см. Moore, Cayle (1990) при определении нормальных уровней этого индекса у 791 беременной в сроки 26–39 нед беременности указывают на верхнюю границу 24 см. Kramer (1966) при использовании клинических методов определения многоводия определяет его

частоту в 0,13–3,2%. Hill и соавт. (197) определили объем амниотической жидкости в 17007 исследованиях у 9189 беременных женщин. Если наибольший водный карман его вертикального размера соответствовал 8–11 см, то диагностировалось умеренное многоводие. Более выраженное многоводие определяется при индексе между 12–15 см и тяжелое многоводие — при индексе выше 16 см. Частота многоводия составила 0,93%. Из 85 беременных легкое многоводие отмечено в 79%, умеренное в 16% и тяжелый гидрамнион в 5%. При сахарном диабете у беременных многоводие отмечается в 1,5–66% всех случаев (Cardwell, 1987), а адекватный контроль за уровнем глюкозы уменьшает частоту многоводия. Carlson и соавт. (1990), исходя из индекса свыше 24 см, показали, что 44% этих беременных имели пороки развития плода, при этом все случаи трисомии были диагностированы у этих плодов, а также требуется определение кариотипа плода (Carwell, 1987; Phelan, Martin, 1989).

Дозы индометацина для лечения многоводия у различных авторов колеблются довольно значительно. Так, Sabrol и соавт. (1987) использовали наивысшие дозы (2,3–3,0 мг/кг день в форме таблеток внутрь или суппозиторийев). Moise (1991), напротив, использовал низкие дозы индометацина (25 мг внутрь каждые 6 ч). Lange и соавт. (1989) начинали терапию с введением 100 мг индометацина в виде суппозитории с последующим введением 50 мг внутрь каждые 6 ч, затем доза постепенно снижалась до 25 мг каждые 6 ч.

Дисконфорт со стороны желудка отмечен после 7 дней лечения у двух беременных, которым назначался индометацин в дозе 2,0–2,2 мг/кг/день внутрь (Matoroulos et al., 1990). Эти же авторы отметили у одной беременной симптомы диареи после 7-дневного лечения индометацином в виде ректальных свечей. Все симптомы прекратились после отмены препарата. У оставшихся 35 беременных женщин не выявлено побочных эффектов при применении индометацина. Sabrol и соавт. (1988) у 17 женщин с многоводием (у 8 первородящих и у 9 повторнородящих) проведено его лечение индометацином. Этиология многоводия установлена у 10 женщин: у 8 имелся диабет, у 2 — беременность двойней. После исключения тяжелых аномалий плода индометацин назначали в таблетках

и/или в свечах по 3 мг/кг/день. Лечение начинали в $29,1 \pm 3,8$ нед и заканчивали в $34,9 \pm 0,5$ нед. Средний гестационный возраст во время родов — $37,2 \pm 1,6$ нед. Влагалищные роды были у 12 женщин, кесарево сечение произведено у 5. В первые 6 мес жизни были здоровы 13 детей. 1 ребенок родился мертвым, у 3 выявлены недиагностированные аномалии развития. Осложнений в случае применения индометацина не наблюдалось. Сделан вывод об эффективности его при многоводии. Kirshon, Cotton (1988) провели лечение индометацином многоводия, связанного с хромосомными аномалиями и низкими уровнями α -фетопротеина в сыворотке крови матери. Индометацин назначали по 25 мг каждые 4 ч внутрь до срока 36–37 нед — в среднем на протяжении 9 недель. Авторы показали, что лечение индометацином снижает количество выделяемой мочи плодом. Ash и соавт. (1990) плодом при двойне, описали случай терапии при назначении индометацина по 50 мг внутрь четыре раза в день до 34 нед; после 8,5 нед терапии индометацином, беременная родоразрешилась нормальным живым плодом. Sento и соавт. (1996) применили короткий курс терапии многоводия индометацином в дозе 50 мг каждые 8 ч в течение 2 дней с хорошим эффектом.

В ранее проведенных исследованиях рекомендовалось прекращать прием индометацина в 34 нед беременности, так как авторы предполагали, что именно в эти сроки наиболее отчетливо проявляется сужение артериального протока (Dudley, Hardie, 1985). В некоторых исследованиях рекомендуют еженедельное эхокардиографическое обследование плода с мониторингом состояния артериального протока. Для определения эффективности терапии индометацином рекомендуется определение высоты стояния дна матки, окружности живота, определение с помощью УЗИ объема околоплодных вод. В серии 5 исследований разных авторов, проведенных в Англии, у 36 из 38 беременных был достигнут положительный эффект при лечении индометацином многоводия; если прекращалось применение индометацина в 32 нед, то многоводие вновь рецидивировало. Все исследователи отметили, что временной интервал, необходимый для нормализации объема околоплодных вод, колеблется от 4 до 20 дней. При этом наибольшее уменьшение симптомов многоводия происходит на протяже-

нии первой недели терапии, в течение второй недели отмечается небольшое, но прогрессивное уменьшение объема вод (Matoroulos et al., 1990). Имеется опасность, что после лечения индометацином многоводия может наступить такое уменьшение вод — маловодие, которое может создать повреждающее действие на плод за счет сдавления пуповины. Однако в литературе не описывается, как часто наблюдается маловодие после лечения индометацином. Так, Lange и соавт. (1989) отметили тяжелый олигогидроамнион у двойни после терапии индометацином в течение 10 дней; Moise (1991) в 1 наблюдении отметил при двойне маловодие второго плода при лечении индометацином в течение 4 дней, а Matoroulos и соавт. (1990) выявили развитие маловодия у 5 из 15 плодов, леченных индометацином в течение 1, 4, 5,5 и 6 нед терапии. Поэтому все исследователи рекомендуют еженедельное определение объема околоплодных вод при терапии индометацином. Кроме того, рекомендуется прекращение лечения индометацином, если объем вод уменьшается на 2/3 от исходного уровня.

При лечении 25 случаев индометацин был эффективным в лечении идиопатического многоводия или многоводия, обусловленного сахарным диабетом I типа. Имеются ограниченные данные о применении индометацина при других состояниях плода. Из 47 плодов, матери которых получали индометацин с целью лечения многоводия, 44 были живыми. Matoroulos и соавт. (1990) провели у 15 беременных лечение многоводия индометацином с $27,4 \pm 2,79$ нед и до $32,9 \pm 1,83$ нед. Индометацин назначали в дозе 2,0–2,2 мг/кг/день внутрь или ректально в свечах с длительностью терапии не более 4 недель. Уменьшение объема амниотической жидкости отмечено на первой неделе терапии с последующим, но постоянным снижением объема амниотической жидкости. Все беременные были родоразрешены после 38 нед беременности. Средняя масса новорожденных составила $3543 \pm 586,3$ г. Обследование новорожденных при рождении и до 3 месяцев, 6 мес и 1 года не выявило неблагоприятного влияния индометацина на детей. Объем амниотической жидкости в 1,5–2 л рассматривается как многоводие. Главным источником амниотической жидкости во второй половине беременности является моча плода. Механизм, за счет которого индометацин уменьшает объем

амниотической жидкости, состоит из влияния на образование мочи у плода, респираторную функцию, продукцию образования жидкости плодовой мембраной и повышение уровня антидиуретического гормона (Campbell et al., 1973; Parks et al., 1988; De Wit et al., 1977) Campbell и соавт. (1973) при УЗИ почасового диуреза показали, что у плода отмечается существенное уменьшение диуреза даже после короткого курса терапии. Маловодие, наблюдаемое после лечения индометацином при его применении по другим показаниям, выявлено также и в работах других исследователей (Cantor et al., 1980; De Wit et al., 1988; Kirshon et al., 1988). Показано, что индометацин может воздействовать и на респираторную функцию плода в результате чего в амниотической жидкости повышается реабсорбция через легкие плода (Kitterman et al., 1980; Cabrol et al., 1987). Индометацин также действует и на плодовые мембраны — амнион и хорион, которые, как известно, содержат большие количества ПГ (Cabrol et al., 1987).

Регуляция объема амниотической жидкости обеспечивается комплексом различных механизмов. Образование мочи плода и выход жидкости из легких плода являются главными источниками образования амниотической жидкости (Gilbert, Grace, 1989). Баланс этих процессов обеспечивается обратным заглатыванием жидкости плодом и абсорбцией интрамембранным путем плодовой поверхности (плаценты). Наиболее доказанным путем эффективности терапии индометацином является его влияние на уменьшение диуреза у плода.

Показано отчетливое уменьшение выделения мочи у плода спустя 5 ч после назначения матери индометацина в дозе 25 мг внутрь каждые 4–6 ч при терапии преждевременных родов (Kirshon et al., 1988). Это могло быть связано со снижением общего почечного кровотока, но исследования методом доплерометрии почечной артерии плода не выявили изменений в базальном почечном кровотоке во время терапии индометацином (Mari et al., 1990).

При приеме индометацина особое внимание обращается на возможные побочные воздействия на плод, в частности на состояние артериального протока. Обычно применяется короткий курс терапии индометацином в течение 48 ч, но некото-

рые случаи его применения в течение 3–9 дней не выявили ни одного наблюдения отрицательного влияния на кардиопульмонарную систему плода и новорожденного ребенка (Dudley, Hardie, 1985; Niebyl, Witter, 1986). Однако при длительном применении индометацина, особенно в поздние сроки беременности, это было связано с водянкой плода и синдромом персистирующего фетального кровообращения (Csaba et al., 1978; Levin et al., 1978; Mogilner et al., 1982). Huhta и соавт. (1987) при использовании доплерометрии отметили сужение артериального протока. В более поздней работе этих же авторов (Moise et al., 1988) при обследовании 14 плодов, матери которых получали индометацин, в 50% выявлено сужение артериального протока с тремя случаями трикуспидальной регургитации. Поэтому ряд авторов предложили использовать индометацин до 34 нед беременности в связи с тем, что в ранние сроки беременности артериальный проток не чувствителен к воздействию индометацина и поэтому является безопасным средством для плода. Правда, Moise (1991) указывает, что при применении эхокардиографии авторы выявили сужение артериального протока, начиная с 24,5 нед беременности. При этом риск сужения артериального протока составляет 5% в сроки между 26–27 нед, но повышается до 50% к 32-й неделе беременности. Kirshon и соавт. (1990) при изучении состояния 13 плодов, матери которых получали 25 мг индометацина каждые 6 ч внутрь, показали, что при эхокардиографии плода четыре плода имели сужение артериального протока, а в одном наблюдении это проявилось лишь на 23-й день беременности. Все явления сужения артериального протока прекратились через 24 ч после отмены индометацина. Moise (1991) рекомендует начинать эхокардиографический мониторинг в первые 24 ч с момента начала терапии индометацином и затем еженедельно. Если отмечается умеренное сужение артериального протока, то доза индометацина уменьшается до 25 мг каждые 8–12 ч и затем мониторинг повторяется в течение следующих 24 ч терапии. Вероятно, сообщения о водянке плода и синдроме персистирующего плодового кровообращения в сочетании с трикуспидальной регургитацией наблюдаются при резком сужении артериального протока.

Имеются сообщения о транзиторной неонатальной почечной недостаточности при длительном антенатальном применении индометацина, которая возвращается к нормальным уровням на протяжении первых 10 дней неонатальной жизни (Cantro et al., 1980; Vanhaesebrouck et al., 1988a, 1988b). Отмечены также 3 случая перфорации тонкого кишечника после пренатального применения индометацина (Vanhaesebrouck et al., 1988a).

Осложнения у матери при длительном применении индометацина встречаются редко. Moise (1991) наблюдали лишь один случай (из 38 пациенток) при лечении многоводия индометацином — холестатической желтухи. После отмены препарата наблюдалась транзиторная почечная недостаточность и в двух наблюдениях отек легких при лечении индометацином преждевременных родов.

Таким образом, назначение индометацина при лечении многоводия должно быть избирательным. Вначале оценивается толерантность к глюкозе и исключаются пороки развития плода с помощью УЗИ. Хотя оптимальная доза индометацина неизвестна, следует признать адекватной дозой 25 мг препарата каждые 6 ч внутрь. УЗИ производится 1 или 2 раза в неделю. Если развивается маловодие, лечение прекращают. Плодовая эхокардиография осуществляется первые 24 ч после назначения терапии и далее 1 раз в неделю.

4.12. ИБУПРОФЕН (БРУФЕН И ДР.)

НПВС является производным фенилпропионовой кислоты.

Режим дозирования. Для приема внутрь и ректально для взрослых разовая доза составляет 200–800 мг; максимальная суточная доза — 2,4 г; кратность применения — 3–4 раза/сут.

Побочное действие. Наиболее часто наблюдаются расстройства со стороны ЖКТ (тошнота, анорексия, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея); возможно развитие эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а также головная боль, головокружение, нарушение сна, возбуждение, кожная сыпь, отек Квинке, нарушения зрения. Редко — кровотечения из

ЖКТ. При длительном применении возможны нарушения функции печени и/или почек, анемия.

Противопоказания. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, «аспириновая триада», нарушения кровотока, нарушения, выраженные нарушения функции почек и/или печени, повышенная чувствительность к ибупрофену.

Как известно, НПВС — группа лекарственных средств, которые применяются для лечения ревматических и других заболеваний, сопровождающихся воспалительным процессом. Среди препаратов этой фармакотерапевтической группы, введенных в медицинскую практику в последние годы, благодаря высокой лечебной эффективности и хорошей переносимости выделяется ибупрофен.

Впервые ибупрофен был синтезирован за рубежом в 1967 г. и рекомендован в качестве средства для лечения ревматоидного артрита, остеоартроза и других воспалительных заболеваний (Adams et al., 1967, 1969).

В механизме лечебного действия ибупрофена, как и ряда других НПВС, важную роль играет его тормозящее влияние на биосинтез ПГ, принимающих наряду с другими эндогенными «медиаторами воспаления» участие в развитии большинства проявлений воспалительного процесса (М. Д. Машковский, 1997; Collier, 1971; Vane, 1971). Ибупрофен оказывает ингибирующее влияние на фермент ПГ-синтетазу и, таким образом, уменьшает биосинтез ПГ. В свою очередь, это ведет к уменьшению выраженности основных проявлений воспалительного процесса. Существуют также аргументированные гипотезы о других возможных механизмах лечебного действия НПВС, в частности о их влиянии на окислительное фосфорилирование в очаге воспаления, активность лизосомальных ферментов, высвобождение гистамина и серотонина, активность кининовой системы и др. (Г. Я. Шварц, Р. Д. Сябаев, 1984).

Нарушение биосинтеза ПГ, участвующих в регуляции микроциркуляции в слизистой оболочке кишечника, является, по-видимому, одной из основных причин развития побочных реакций — так называемого язвеногенного действия НПВС. В отличие от большинства современных НПВС ибупрофен оказывает незначительное повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и хорошо

переносится больными. Это выделяет ибупрофен из числа веществ данной фармакотерапевтической группы как наиболее пригодный для длительного применения, в том числе у больных с нарушенной функцией ЖКТ (Г. Я. Шварц, 1980).

При изучении отечественного ибупрофена было установлено, что этот препарат оказывает характерное для НПВС противовоспалительное действие, обладает анальгетическими и жаропонижающими свойствами и по активности не отличается от зарубежных образцов. По силе действия ибупрофен уступает индометацину и вольтарену и приближается к бутадиону и ацетилсалициловой кислоте. В опытах на мышах и крысах ибупрофен проявляет анальгетическое действие, в 2 раза превосходящее по силе эффект ацетилсалициловой кислоты. Жаропонижающий эффект сохраняется более 3 ч после однократного введения ибупрофена.

Ибупрофен в дозах, дающих противовоспалительный эффект, не влияет на функции сердечно-сосудистой системы; в отличие от индометацина не изменяет уровня АД, ЧСС; в противоположность салицилатам не оказывает отрицательного влияния на дыхание и тонус бронхиальной мускулатуры, не изменяет ЭЭГ. Ибупрофен обладает низкой токсичностью. У разных видов животных ибупрофен в суточных дозах 20–180 мг/кг при введении в течение 2 мес не оказывал токсического влияния на организм, не изменял функции и гистологическое строение большинства органов, биохимические показатели крови и мочи, поведение и массу тела подопытных животных. Препарат оказывает менее выраженное ulcerогенное действие, чем подавляющее большинство современных НПВС. При изучении различных видов специфической токсичности ибупрофена было установлено, что он не обладает канцерогенными, тератогенными и мутагенными свойствами.

Ибупрофен хорошо всасывается из ЖКТ. Наиболее полно и быстро его всасывание происходит в тонком кишечнике. После приема однократной дозы 200 или 400 мг максимальная концентрация препарата в плазме крови людей наблюдается через 1,5 ч и составляет примерно 15 и 30 мкг/мл соответственно. Ибупрофен интенсивно (до 99%) связывается с белками плазмы. Выведение ибупрофена происходит быстро: спустя 24 ч после приема в крови не определяются ни препа-

рат, ни его метаболиты. Соотношение между выделением препарата с мочой и калом составляет 2:1, с желчью за 3 ч выводится около 26% введенной дозы.

Клиническое изучение препарата у больных, страдающих ревматоидным артритом, деформирующим остеоартрозом, системной красной волчанкой с синдромом артрита, инфекционно-аллергическим артритом, показало его высокую эффективность в дозах 800–1600 мг/сут курсами по 3–4 недели. Терапевтическая эффективность ибупрофена (хороший и удовлетворительный эффекты, наблюдаемые у 66,5% больных) сочеталась с его хорошей переносимостью и относительно редко возникающими побочными явлениями — тошнотой, повышенной потливостью, головными болями, кожной сыпью, задержкой жидкости. Эти симптомы были нетяжелыми и быстро исчезали при снижении суточной дозы ибупрофена. Отмена препарата потребовалась лишь у одного больного при появлении у него кожной сыпи.

Ибупрофен принимают после еды по 0,2 г 3–4 раза в день. Для достижения быстрого эффекта доза может быть увеличена до 0,4 г 3 раза в день. Суточная доза препарата составляет 0,8–1,2 г. По достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до 0,6–0,8 г.

Применение ибупрофена противопоказано при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, амблиопии, повышенной индивидуальной чувствительности к препарату (Г. Я. Шварц, Р. Д. Сябаев, 1994).

Нестероидные противовоспалительные средства НПВС

По данным Управления государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения РФ (Р. У. Хабриев, 1988), к началу 1999 года было зарегистрировано 272 зарубежных препарата (по числу регистрационных удостоверений), активным компонентом которых являются всего 5 НПВС, в том числе диклофенак (104 наименования), ацетилсалициловая кислота (55), ибупрофен (42), пироксикам (38) и индометацин (33). За последние годы стали чаще использовать более безопасные НПВС. Так,

доля ибупрофена и диклофенака увеличилась примерно на 10% за счет сокращения использования индометацина. Доля продаж индометацина составляет около 30% от всего рынка НПВС, что явно превышает разумные пределы, так как индометацин характеризуется *наиболее неблагоприятным профилем безопасности*, даже при кратковременном приеме (G. Martinez, 1995). Это обстоятельство послужило одной из основных причин исключения индометацина из примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ (ВОЗ, Женева, 1998). Индометацин не был включен в Приказы Минздрава РФ № 79 от 18 марта 1997 г. и № 287 от 19 июля 1999 г. «О перечне лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача, для аптечных учреждений, обслуживающих амбулаторных больных в Российской Федерации». Следовательно, индометацин может отпускаться только по рецепту врача, что трудно себе представить, учитывая такие высокие объемы продаж. Имеется альтернатива — ибупрофен, разрешенный для безрецептурной продажи. Он имеет преимущества и с экономической точки зрения, так как достаточно большая часть ибупрофена, поступающего на рынок, производится отечественной промышленностью (В. С. Шухов, Дж. Харпер, 1999).

По данным международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований (Fries et al., 1991; Rodriguez, Jick, 1994; Moore et al. 1999), ибупрофен признан *наиболее безопасным* среди своих главных конкурентов — аспирина и парацетамола даже для краткосрочной анальгезии. Сравнительное исследование ибупрофена, парацетамола и аспирина было проведено 1108 врачами у 8677 пациентов (2900 из них получали аспирин, 2886 — ибупрофен, 2888 — парацетамол) (Moore et al., 1999). При применении аспирина побочные реакции были отмечены в 18,7% случаев, парацетамола — в 14,5% и ибупрофена — в 13,7%. По переносимости парацетамол и ибупрофен существенно не отличались друг от друга и достоверно превосходили аспирин ($p < 0,001$). При лечении ибупрофеном желудочно-кишечные нарушения (в том числе диспепсия и боли животе) встречались реже (4% и 2,8% соответственно), чем при приеме парацетамола (5,3% и 3,9%) и аспирина (7,1% и 6,8%) (во всех случаях $p < 0,035$). Зарегистрировано 6 случаев небольших желудочных кровотечений (4 при

приеме парацетамола и 2 — аспирин) и 1 случай развития пептической язвы при приеме аспирина. Полученные данные позволяют рекомендовать *ибупрофен как средство первого ряда для эпизодического и кратковременного приема.*

Подтверждением безопасности ибупрофена являются результаты крупномасштабного проспективного исследования, показавшего, что 3-дневное регулярное применение ибупрофена в суточной дозе 1600 мг (максимально допустимая доза — 2400 мг) не способно вызвать морфологические изменения слизистой оболочки желудка (Lanza, 1984). Более того, по данным мета-анализа результатов 42 рандомизированных исследований ибупрофена и диклофенака даже при послеоперационном обезболивании не выявлено различий в эффективности двух НПВС. Учитывая безопасность и высокую эффективность ибупрофена, его считают *эталонным* НПВС (В. С. Шухов, Дж. Харпер, 1999). Вопросы безопасности лекарственных средств в клинической практике в России практически никогда не рассматривались. Бюллетень по безопасности лекарственных средств, выпускаемый под эгидой Министерства здравоохранения, выходил крайне малым тиражом, что делало его доступным только очень узкому кругу специалистов. В результате у врачей общей практики существовало убеждение в том, что лекарственное средство не может быть вредным. Оно может быть низкоэффективным, но не вредным. Именно так врачи всегда относились к безрецептурным анальгетикам (В. С. Шухов, Дж. Харпер, 1999).

Наиболее важным побочным эффектом практически всех НПВС, в том числе ибупрофена, являются желудочно-кишечные нарушения. До сих пор не представляется возможным достоверно связать эти расстройства только с особенностями и неселективностью ингибирования фосфолипазного (циклооксигеназного) синтеза простагландинов (McQuay, Moore, 1998). Не меньшее значение могут иметь различные перекрестные реакции, развивающиеся на фоне сопутствующего медикаментозного лечения, применения эстрогенов, курения, злоупотребления алкоголем и т. п.

Считают, что риск желудочно-кишечных кровотечений достаточно высок как при кратковременном, так и длительном применении НПВС.

Комитет экспертов ВОЗ (1988) рекомендовал использовать в качестве анальгетических неопиоидных средств ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен и парацетамол. К сожалению, среди указанных «бестселлеров» отсутствуют отечественные наиболее безопасные средства — парацетамол и ибупрофен, которые в 40–100 раз дешевле импортных препаратов.

Имеются два главных метаболита ибупрофена, при этом карбокси-метаболит накапливается в организме в больших количествах, чем другой — гидрокси-метаболит, при этом карбокси-метаболит преимущественно выделяется с мочой (Lockwood et al., 1983; Antal et al., 1986).

За последние 30 лет НПВС являются важным фактором терапии хронических воспалительных процессов. Метбуфен обладает высокой связывающей способностью с белками плазмы крови (Brunner et al., 1984) и является новым препаратом из группы НПВС с высоким терапевтическим эффектом. Для гинекологической практики важным положением является то обстоятельство, что в опытах на кроликах показано: ибупрофен в дозе 75 мг каждые 6 ч и флурбипрофен в дозе 12,5 мг каждые 6 ч (8 доз) приводил к уменьшению спаечного процесса при операциях на матке и придатках (Jarett et al., 1986).

В экспериментах на животных показано угнетающее влияние ибупрофена на ответ циклического АМФ, вызванный холерным токсином, в овариальных клетках китайского хомячка (Peterson et al., 1988). Ибупрофен, в зависимости от дозы (100 нг — 1000 мг/мл), угнетал накопление цАМФ под действием холерного токсина; ДЕ50 ибупрофена составляла 100 мкг/мл. Ибупрофен также угнетал накопление цАМФ, вызванное форсколином, что может указывать на неспецифическое влияние ибупрофена на эффект холерного токсина, не связанное с синтезом ПГ. Gupta и соавт. (1983) испытывали влияние ибупрофена и напроксена на имплантацию и беременность у крыс. В целях проверки гипотезы о способности ПГ оказывать защитное действие на имплантацию оплодотворенного яйца и способности НПВС нарушать эти процессы были проведены опыты на крысах. Ибупрофен в дозе 200–300 мг/кг вводился в желудок на 3–5-й день после оплодотворения, а напроксен в дозах 150–400 мкг вводили в рог матки на 4-й

день беременности. Ибупрофен в дозе 300 мг/кг вводили в рог матки на 4-й день беременности. Ибупрофен в дозе 3300 мг/кг нарушал имплантацию у незначительного числа, а напроксен мало активен даже в самых высоких дозах — это зависело от путей введения препарата в организм.

В работе Filippelli и соавт. (1988) изучено влияние пренатального и постнатального воздействия нестероидного противовоспалительного средства (флуноксапрофена) на развитие вазомоторных реакций у крыс. Добавление в пищу самок крыс с первого дня беременности, а затем в пищу их потомства (с 22-го по 60-й дни постнатального развития; 5–10 или 20 мг/кг в день) флуноксапрофена, влияющего на образование и высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты, не отражалось на массе тела, АД, ЧСС беременных самок, количестве крысят в помете и продолжительности беременности, а также не оказывало тератогенного влияния на плод. Однако у крысят в возрасте 30 и 60 дней, получавших препарат, было отмечено значительное снижение прессорной реакции на стимуляцию рецепторов каротидного синуса на введение норадrenalина и увеличенного гипотензивного ответа на изопrenalин и ацетилхолин.

В возрасте 90 дней эти эффекты не отмечены. Получение флуноксапрофена не влияло также на уровень катехоламинов и ацетилхолин-эстеразы плазмы. Вероятно, изменение вазомоторных реакций связано с уменьшением синтеза ПГ. Хотя большинство авторов рассматривают ибупрофен как безопасное средство при беременности, другие авторы (Kastrup, Schwach, 1975) рекомендуют избегать его применения в последние недели беременности из-за его угнетающего действия на биосинтез ПГ.

У крыс и кроликов ибупрофен переходит через плаценту (Adams et al., 1969) и в дозах до 2/3 от средней терапевтической не оказывает тератогенного действия (Kastrup, Schwach, 1975). У кроликов прием ибупрофена внутрь в дозах 7,5–20–60 мг/кг (терапевтическая доза составляет 1–1,5 г/день) приводит к ulcerогенному эффекту со стороны ЖКТ и уменьшению в прибавке веса у беременных животных, главным образом, при применении больших доз (Adams et al.,

1969). Не выявлено отрицательного влияния на плод (Onnis, Grella, 1984).

У крыс схожие дозы ибупрофена при применении внутрь при беременности были вредными для беременных животных, приводя к уменьшению прибавки в весе, но только в высоких дозах (Onnis, Grella, 1984). Не выявлено эмбриотоксического или тератогенного эффектов даже при назначении доз, вызывающих ulcerогенный эффект (Adams et al., 1969).

Hawkins (1983) также считает, что НПВС, включая аспирин, фенпрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, мефенамиковую кислоту и напроксен, не оказывают тератогенного эффекта.

Существуют два основных повода для беспокойства относительно результатов воздействия сочетаний этих веществ на плод и на новорожденного. Первое — это возможность преждевременного зарращения артериального протока и повышение легочного артериального давления. Второй важной потенциальной опасностью является вмешательство этих веществ в процесс свертывания крови. Фактически основной аргумент против поощрения использования НПВС в настоящее время состоит в том, что они подавляют не только сокращения матки и синтез ПГ, но также и синтез простагличлина. Поэтому они обладают возможностью оказывать сильное влияние на многие системы органов и физиологические функции. НПВС, вероятно, следует применять в тех случаях, когда другие методы лечения не дают результата и возникают проблемы взаимодействия лекарственных средств и синергизма (Keirse, 1981; Lumley, 1991).

При изучении вопроса о проникновении ибупрофена в грудное молоко Townsend и соавт. (1984) у 12 родильниц изучили концентрацию ибупрофена в грудном молоке и сыворотке крови после приема 1 таблетки (400 мг) ибупрофена внутрь каждые 6 ч в течение 24 ч для уменьшения послеродовых болей при операции кесарева сечения. Применялся метод хроматографии, с точностью метода 1 мкг/мл показано, что ибупрофен присутствовал в сыворотке крови в половинной дозе приблизительно от дозы 1,5 г. Не обнаружено определяемых доз ибупрофена в грудном молоке. Поэтому применение ибупрофена у лактирующих женщин в дозе 400 мг каждые 6 ч

показало, что менее чем 1 мг/день может экскретироваться в грудное молоко. Ибупрофен применялся в основном после эпизиотомии или после операции кесарева сечения при наличии умеренных болей.

4.13. НАПРОКСЕН

Фармакологическое действие НПВС. Оказывает противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. Подавляет синтез ПГ, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Режим дозирования. Для приема внутрь для взрослых доза составляет 0,5–1 г/сут в 2 приема; максимальная суточная доза — 1,75 г. Суточная доза для поддерживающего лечения составляет 500 мг.

Противопоказания те же, что и для ибупрофена. Применяется во время беременности. По сравнению с индометацином обладает менее выраженным анальгетическим и антипростагландинным эффектом. Быстро и полностью абсорбируется при приеме внутрь и при ректальном введении, связывание с белками плазмы крови превышает 97,6–99,6%, в зависимости от дозы, период полувыведения в плазме крови составляет около 14 ч. Напроксен частично подвергается диметилированию и почти целиком экскретируется с мочой в виде свободной формы — глюкоронидов. Так как препарат обладает высокой аффинностью для альбумина, то напроксен взаимодействует с другими веществами, которые также связываются с этим белком, что повышает количество свободного вещества в системе кровообращения. Таким образом, происходит накопление высоких доз препарата, если он сочетается с оральными антидиабетическими средствами, гидантоинами, препаратами группы кумарина (оральные антикоагулянты).

Напроксен переходит через плацентарный барьер через 20–30 мин после приема внутрь (Brogden et al., 1975). Он уменьшает чувствительность матки к окситоцину во время беременности и пролонгирует время аборта, вызванного интраамниотическим введением поваренной соли, за счет угнетения циклооксигеназы (Csapo et al., 1974). Схожий эффект наблюдается и при его назначении во время родов, поэтому его на-

значают при лечении угрожающего прерывания беременности по аналогии с экспериментальными исследованиями, проведенными на крысах. Так как напроксен переходит через плаценту, то он может повышать уровень свободного билирубина и способствует проявлению неонатальной желтухи (Brogden et al., 1975).

В экспериментах на крысах, мышах и кроликах напроксен не обладает тератогенным эффектом (Mohri et al., 1973; Onnis, Grella, 1984). При введении препарата в родах не оказывает отрицательного влияния на состояние плода. У крыс введение внутрь доз напроксена 2–10–20 мг/кг не оказывает тератогенного влияния при введении с 6-го по 15-й день беременности (Onnis, Grella, 1984). У мышей и крыс прием внутрь напроксена в дозе 20 мг/кг/день в течение 6 дней во второй половине беременности не оказывает повреждающего действия на плод (Mohri, 1973). У крыс доза препарата 5–15 мг/кг за 3 дня до окончания беременности пролонгирует длительность беременности у 98% животных, и в 88% не происходит экспульсии плода (Csapo et al., 1973).

У кроликов прием внутрь препарата в дозах 2–10–20 мг/кг с 6-го по 18-й день беременности не оказывает также тератогенного эффекта (Onnis, Grella, 1984). В грудном молоке обнаружена в 100 раз меньшая концентрация, чем в плазме крови.

4.14. ДИКЛОФЕНАК

Диклофенак не оказывает повреждающего воздействия на плод человека, мать или течение беременности. Однако некоторые авторы не рекомендуют использовать диклофенак в III триместре беременности, хотя и не имеется обоснований при даче подобных рекомендаций (Martindale, 1977).

Длительное введение диклофенака может оказывать влияние на синтез ПГ в матке и в организме плода схожим образом с индометацином.

У мышей и крыс диклофенак не оказывает ни эмбриофетотоксического, ни тератогенного эффекта (Midorikawa et al., 1972). У мышей оральная доза 1–4 мг/кг/день с 7-го до 12-й день беременности не оказывает повреждающего действия на

плод. У крыс аналогичные дозы диклофенака, назначаемые с 9-го до 14-й день беременности, подобным образом не оказывали повреждающего действия на плод и беременных животных (Midorikawa et al., 1972; Onnis, Grella, 1984).

4.15. СУЛИНДАК

Не противопоказан при беременности, относится к группе НПВС. Препарат обладает жаропонижающим, анальгетическим и противовоспалительным действием. Он быстро абсорбируется из ЖКТ и частично метаболизируется в сульфид-дегидрат, который является активным метаболитом и оказывает противовоспалительное действие. Сулиндак в неизменном виде и его метаболиты активно связываются с белками плазмы крови, что обеспечивает пролонгированный фармакологический эффект. Элиминация препарата осуществляется через желчь. Хотя не выявлено повреждающего действия сулиндака на плод и организм матери, но в некоторых работах не рекомендуется его применять при беременности и лактации из-за того, что его безопасность окончательно не установлена. Сулиндак действует аналогичным образом на плод и матку, как и индометацин.

У крыс сулиндак не влияет на фертильность, репродукцию или состояние новорожденных. Не выявлено эмбриофетотоксического, тератогенного или мутагенного эффектов (Onnis, Grella, 1984).

4.16. ИНДОПРОФЕН (ИСИНДОН, ФЛОСИНТ)

НПВС. Используется главным образом при умеренно выраженных болевых ощущениях. Наиболее часто побочные эффекты отмечаются в виде тошноты и рвоты. Не имеется сообщений о повреждающем действии индопрофена на плод, мать, течение беременности. Показания для применения препарата те же, что и для индометацина (Onnis, Grella, 1984).

У крыс и хомячков индопрофен не оказывает тератогенного эффекта (Beltrame et al., 1984; Wazeter, Goldenthal, 1984).

По данным Wazeter, Goldenthal (1984) было сказано об эмбриофетотоксическом влиянии индопрофена. У крыс прием препарата внутрь в дозах 6–12–4 мг/кг/день с 6-го по 15-й день беременности оказывал токсический эффект на мать лишь в высоких дозах, но не выявлено эмбриофетотоксического или тератогенного эффекта (Beltrame et al., 1984). Однако Wazeter, Goldenthal (1984), используя те же дозы и такую же методику эксперимента, не выявили повреждающего действия индопрофена на мать и плод.

4.17. ФЕНТИЗАК

НПВС. Не имеется сообщений о повреждающем действии фентизака на плод человека, мать, течение беременности. Однако длительного применения фентизака при беременности необходимо избегать с учетом его антипростагландинового эффекта (Onnis, Grella, 1984). У лабораторных животных фентизак в дозах, превышающих терапевтические, не оказывал тератогенного влияния и не влиял на развитие плода и состояние новорожденного, рожденного в срок родов.

Таким образом, НПВС могут использоваться в течение беременности и в период кормления грудью.

Считаем важным обратить внимание на средние терапевтические дозы НПВС, которые применяются в терапевтической практике. Традиционно основу лекарственной терапии составляют *салицилаты* — относительно безопасные и недорогие препараты, обладающие анальгетическим и противовоспалительным действием. Аспирин (ацетилсалициловую кислоту) вначале применяют в дозе 0,6–1,0 г (две или три таблетки по 300 мг) 4 раза в день с едой, в том числе после легкой закуски перед сном.

Индометацин применяется в дозе 25 мг внутрь 3–4 раза в день, с едой или сразу после еды, максимальная доза — 150–200 мг/сут. Существуют также капсулы с замедленным выделением препарата, содержащие 75 мг; их применяют 2 раза в день.

Ибупрофен можно назначать в дозе 400–800 мг 4 раза в день.

Напроксен в таблетках по 250 мг может оказаться эффективным при назначении 2 раза в день; максимальная доза — 1250 мг/сут.

4.18. ФЕНОПРОФЕН

Фенопрофен применяется по 300–600 мг 4 раза в день, суточная доза не должна превышать 3200 мг.

Лечение *толметином* обычно начинают с дозы 400 мг 3 раза в день, максимальная суточная доза не должна превышать 2000 мг.

Сулиндак применяют в дозе 150–200 мг 2 раза в день; *меклофенамат* по 200–400 мг/сут, *кетопрофен* по 150–300 мг/сут. *Пироксикам* принимают 1 раз в день в дозе 20 мг. Относительно недавно созданный *флурбипрофен* дают в дозе 100 мг 2 или 3 раза в день. *Диклофенак* можно назначать по 75 мг два раза в день или по 50 мг 4 раза в день.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕЛИМИНАРНЫЙ ПЕРИОД. АНОМАЛИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Процесс родов является сложнейшим физиологическим актом, в возникновении и течении которого принимают участие многочисленные и разнообразные факторы. В основе возникновения и развития родовой деятельности лежит сложный безусловный цепной рефлекс, и центральной нервной системе при этом принадлежит ведущая роль. Кора головного мозга осуществляет высшую и тонкую регуляцию родового акта. И. И. Яковлев полагает, что физиологическому течению родовой деятельности благоприятствует наличие сформировавшейся родовой доминанты.

Если комплекс факторов, приводящих к возникновению родовой деятельности и ее регуляции, складывается наиболее благоприятно, действует в одном направлении и в процессе родов сохраняются реципрокные (взаимообусловленные) отношения между телом и шейкой матки, то обеспечивается благоприятное течение и окончание родового акта (Л. С. Персианинов, 1964).

При нарушении закономерного сочетанного воздействия комплекса факторов, вызывающих и регулирующих родовую деятельность матки, при отсутствии или недостаточной выраженности какого-либо из них возникает патология родовой деятельности.

Аномалии родовой деятельности могут проявляться в ослаблении или чрезмерном усилении, нарушении периодичности, волнообразности и ритма сокращений, а также в нарушении координации, равномерности и симметричности сокращений мускулатуры матки. Аномалии потужной деятельности проявляются в ослаблении, усилении и несвоевременном — запоздалом или преждевременном — наступлении потуг.

И. И. Яковлев считает наиболее важными показателями, характеризующими функциональное состояние беременной и рождающей матки, *тонус* (тоническое напряжение) и *возбудимость*, непосредственно связанные с сократительной деятельностью матки. Тонус характеризует рабочую готовность органа к активной деятельности. При клиническом обследовании известное представление о тонусе можно получить при ощупывании беременной матки через переднюю брюшную стенку, определяя степень уплотнения матки. Более объективным является определение тонуса матки с помощью записи ее сокращений методом внутренней или наружной гистерографии, а также с помощью таких специальных аппаратов, как гистеротонограф Фрея, токограф Лоранда и др. Используется также многоканальная наружная гистерография и двухканальная внутренняя гистерография (В. В. Абрамченко, 1980).

Различают нормотонус, гипо- и гипертонус. Гипотоническое состояние характеризуется пониженной возбудимостью матки, но с достаточно высоким уровнем рабочих возможностей и лабильности. Этим и объясняется благоприятный терапевтический эффект в подобных случаях при использовании стимулирующих средств.

Гипертоническое состояние матки И. И. Яковлев рассматривает как более глубокую фазу парабриоза, характеризующуюся повышением возбудимости и усилением стационарного возбуждения с последующим снижением лабильности. В этих случаях стимулирующие вещества вызывают парадоксальную реакцию, поэтому вместо них следует применять вещества, снижающие возбудимость и повышающие лабильность.

Возбудимость матки характеризуется способностью гладкой мускулатуры переходить в состояние возбуждения под влиянием биологически активных веществ (адреналин, аце-

тилхолин, окситоцин), ионов кальция, калия и др., а также под влиянием внешних раздражителей.

В классификации аномалий родовых сил, предложенной И. И. Яковлевым который исходил из клинико-физиологического принципа, в основу положены изменения тонуса и возбудимости матки, подчиняющиеся закономерностям учения Н. Е. Введенского о парабиозе. Отдельные клинические формы аномалий родовых сил рассматриваются как проявления определенной формы развития парабиоза. Нормотонус, по данным И. И. Яковлева, наблюдается у 93% рожениц, причем в 90% роды протекают с ритмичными, координированными, симметричными сокращениями матки. Гипертонус встречается в 0,4% и гипотонус — в 6,6% родов.

Выделяют три основные причины патологических родов: аномалии родовой деятельности, аномалии положения и предлежания плода, аномалии костей таза и мягких тканей родовых путей.

Согласно международной классификации ВОЗ (1995) различают следующие нарушения родовой деятельности (родовых сил):

Первичная слабость родовой деятельности:

- отсутствие прогрессирующего раскрытия шейки матки;
- первичная гипотоническая дисфункция матки.

Вторичная слабость родовой деятельности:

- прекращение схваток в активной фазе родов;
- вторичная гипотоническая дисфункция матки.

Другие виды слабости родовой деятельности:

- атония матки;
- беспорядочные схватки;
- гипотоническая дисфункция матки БДУ (без других указаний);
- слабые схватки;
- слабость родовой деятельности БДУ.

Стремительные роды.

Гипертонические, некоординированные и затянувшиеся сокращения матки:

- контракционное кольцо; дистоция;
- дискоординированная родовая деятельность;
- сокращение матки в виде песочных часов;
- гипертоническая дисфункция матки;
- некоординированная деятельность матки;

- тетанические сокращения;
- дистоция матки без других указаний.

Другие нарушения родовой деятельности

Представленная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1995) представляется крайне сложной и ее трудно применять в практической деятельности врача-акушера.

Проф. Е. А. Чернуха (2003) предлагает пользоваться следующей классификацией аномалий сократительной деятельности матки:

I. Патологический прелиминарный период.

II. Слабость родовой деятельности (гипоактивность или инертность матки):

1) первичная; 2) вторичная; 3) слабость потуг (первичная, вторичная).

III. Чрезмерно сильная родовая деятельность (гиперактивность матки).

IV. Дiskoординированная родовая деятельность: 1) дискоординация; 2) гипертонус нижнего сегмента матки (обратный градиент); 3) судорожные схватки (тетания матки); 4) циркулярная дистоция (контракционное кольцо).

Зарубежные акушеры наиболее часто используют следующую классификацию аномалий родовой деятельности:

а. Затяжная фаза медленного раскрытия шейки матки. Диагноз ставят, если фаза медленного раскрытия шейки матки у первородящих продолжается более 20,1 ч, а у повторнородящих — более 13,6 ч. Диагноз нередко ставят ретроспективно, поскольку принимают фазу медленного раскрытия шейки матки за подготовительные схватки.

б. Затяжная фаза быстрого раскрытия шейки матки. Диагноз ставят, если в фазе быстрого раскрытия шейки матки его скорость составляет менее 1,2 см/ч у первородящих и менее 1,5 см/ч у повторнородящих.

в. Остановка раскрытия шейки матки. Диагноз ставят, если в фазе быстрого раскрытия шейки матки состояние не меняется в течение 2 ч.

г. Затяжной второй период родов. Диагноз ставят, если в отсутствие обезболивания второй период родов продолжается

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕЛИМИНАРНЫЙ ПЕРИОД

более 2,9 ч у первородящих и более 1,1 ч у повторнородящих, а при регионарной анестезии — более 3 ч у первородящих и более 2 ч у повторнородящих.

Остановкой продвижения плода по родовым путям называют состояние, когда при полном раскрытии шейки матки положение предлежащей части плода остается неизменным более 1 ч.

д. Стремительные роды. Диагноз ставят, когда общая продолжительность родов не превышает 1 ч.

Диагностика. Строят график раскрытия шейки матки и продвижения предлежащей части по родовым путям и сравнивают его с нормой (рис.).

Нормальная продолжительность первого и второго периодов приведены в таблице.

Таблица
Продолжительность первого и второго периодов родов
(Е. А. Friedmann, 1978)

Период родов	Первородящие	Повторнородящие
Первый период родов		
Фаза медленного раскрытия шейки матки		
Средняя продолжительность, ч	6,4	4,8
Максимальная допустимая продолжительность, ч	20,1	13,6
Фаза быстрого раскрытия шейки матки		
Средняя продолжительность, ч	4,6	2,4
Максимальная допустимая продолжительность, ч	11,7	5,2
Минимальная допустимая скорость раскрытия шейки матки, см/ч		
Второй период родов		
Максимальная допустимая продолжительность, ч	2,9	1,1

Аномалии родовой деятельности наблюдаются в 10–15% случаев.

Патологический прелиминарный период

До настоящего времени имеются трудности в дифференциальной диагностике аномалий родовой деятельности.

Одним из существенных вопросов научного и практического акушерства является изучение этиологии и симптомати-

ки, а также дифференциальной диагностики нормального и патологического прелиминарного периода, так как при патологическом его течении в дальнейшем в процессе родового акта нередко развивается слабость родовой деятельности и возникают другие осложнения.

В литературе прелиминарный период имеет различную терминологию: предварительный период родов, роды без прогресса, ложные роды, длительный прелиминарный период, осложненный прелиминарный период, атипический или клинически выраженный подготовительный период к родам, затяжной латентный период родов.

Частота составляет от 10 до 33% случаев.

Патологический прелиминарный период рассматривается:

- как вариант слабости родовой деятельности;
- осложнение заключительного периода беременности;
- первичная форма дискоординированных маточных сокращений;
- внесен в классификацию аномалий родовой деятельности как самостоятельный вид нарушений сократительной функции матки (Е. А. Чернуха, 1999);
- дородовая гипертоническая форма дисфункции сократительной деятельности матки (И. С. Сидорова, 2000).

Этиология и патогенез патологического прелиминарного периода

1. Дисфункция центральной нервной системы, вегетативные и эндокринные нарушения у женщины.
2. Нейро-гуморальные и эндокринные нарушения.
3. Доминанта родов.
4. Психологический статус беременной (отрицательные эмоции и др.).
5. Нейровегетативный-гемодинамический симптомокомплекс (механизмы «стресса ожидания»).
6. Повышение базального тонуса и спазм сосудов приводит к уменьшению миометриального кровотока.
7. Недостаток кислорода, глюкозы, пептидов приводит к «биохимической травме миометрия».
8. Нарушение гормональной активности фето-плацентарного комплекса.

9. Нейровегетативный синдром заключительного периода беременности.

10. Клиническое проявление компенсированной фето-плацентарной недостаточности или дисфункции плаценты.

11. Концепция энергетического дефицита и нарушенной функции митохондрий в патогенезе патологического прелиминарного периода и других видов аномалий родовой деятельности (В. В. Абрамченко, 2000, 2001).

12. Феномен обратимой дисфункции миометрия и отсроченного восстановления сократительной способности матки (В. В. Абрамченко, 2001):

а) дисфункция миометрия не всегда обусловлена анатомическими и функциональными изменениями;

б) в этиопатогенезе нарушений сократительной способности матки лежит не утомление миометрия, а расстройство центральной и особенно адренергической нервной системы;

в) имеется функциональная неполноценность нервно-мышечного аппарата как проявление адренергической дисфункции тела и шейки матки.

Кроме того, нами (В. В. Абрамченко, 2001) выявлена связь между ишемическим повреждением миометрия и временем восстановления сократимости миометрия:

— короткий период уменьшения кровотока приводит к незначительной и недлительной дисфункции миометрия;

— продолжительное и выраженное нарушение кровотока вызывает более глубокие изменения физиологической функции миометрия;

— снижение кровотока в течение 1–2 суток не сопровождается развитием повреждения миометрия, но вызывает его дисфункцию, которая длится в среднем от 3 до 5 суток;

— имеет место нарушение регуляции процесса возбуждения — сокращение с участием бета-адренорецепторного аппарата, цАМФ и других факторов;

— в состоянии обратимой дисфункции миометрия увеличение сократительной способности при инотропной стимуляции сопровождается повышением обмена веществ и нарушением метаболизма;

— в состоянии отсроченного восстановления сократительной способности миометрия этого не происходит (В. В. Абрамченко, 2001).

Феномен обратимой дисфункции миометрия (В. В. Абрамченко, 2001)

1. Феномен обратимой дисфункции миометрия отражает адаптационный процесс продолжительного снижения сократительной функции миометрия в ответ на хроническое снижение кровотока в миометрии.

2. Во многих случаях кровотока в миометрии по данным доплерометрии может быть нормальным или почти нормальным в покое, но имеется снижение его резерва в миометрии, когда повторяющиеся эпизоды ишемии, индуцированные нагрузкой (психический стресс, маточные сокращения и др.), вызывают развитие хронической сократительной дисфункции.

3. Практически феномен дисфункции миометрия и отсроченное восстановление сократительной способности матки характеризуются рядом признаков: целостностью клеточных мембран, сохранением метаболизма глюкозы, биохимии миометрия (функции адренорецепторов, цАМФ и др.), инотропным резервом.

4. Необходимо разработать диагностические и прогностические тесты для исследования контрактильного резерва и одновременно улучшающих сократимость миометрия.

Среди возможных терапевтических мероприятий по восстановлению обратимой дисфункции миометрия и отсроченного восстановления сократительной способности матки следует отметить следующие:

1. Инотропная стимуляция миометрия (бета-адреномиметиками и бета-адреноблокаторами, метаболически активными веществами, дофаминергическими средствами — ДОФА и др.).

2. Эта терапия позволяет выявить наличие сохранности основных физиологических функций миометрия, особенно состояние тонического напряжения (тонус) и возбудимость миометрия.

3. Позволяет отличить феномен обратимой дисфункции миометрия от отсроченного восстановления сократительной способности матки.

4. Это имеет важное клиническое значение и требует дифференцированного подхода к лечению.

Кроме того, выявление феномена обратимой дисфункции миометрия важно в практическом плане, так как позволяет выявить:

1. Выявление жизнеспособного миометрия с сохраненными основными функциями становятся оправданными мероприятиями по улучшению ее сократительной активности и улучшению гемодинамики.

2. При отсутствии данных о сохранении основных физиологических функций, а именно состояния тонического напряжения и возбудимости, отражающих в основном жизнеспособность миометрия, в непосредственной связи с которыми находится сократительная способность матки — показана консервативная терапия или абдоминальное родоразрешение в плановом порядке.

3. Необходимо выявлять наличие сохранности основных физиологических функций миометрия («жизнеспособность миометрия»), т. е. потенциально обратимой дисфункции миометрия, исчезающей под влиянием устранения нарушений гемодинамики.

4. Состояние обратимой дисфункции миометрия можно назвать как «спячка», «оглушенность» миометрия по аналогии с аутогибернацией.

Таким образом, нами разработана концепция энергетического дефицита и нарушенной функции митохондрий в патогенезе аномалий родовой деятельности. Она основана на клинико-экспериментальных исследованиях, выполненных на протяжении последних 20 лет, в которой установлен энергетический дефицит на клеточном уровне (миоцита) и нарушений функции митохондрий в патогенез аномалий родовой деятельности. Представлена биохимическая, биофизическая, электронно-микроскопическая и рентгеноструктурная характеристика сократительного аппарата матки в конце беременности и в родах. Показано изначальное повреждение энергообразующей функции митохондрий в патогенезе аномалий родовой деятельности с последующей хронической аккумуляцией митохондриями избытка цитозольного кальция, вызывающая в них структурно-функциональные изменения и нарушение энергообразовательной функции.

5.1. КЛИНИКА НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕЛИМИНАРНОГО ПЕРИОДА

Нормальный прелиминарный период характеризуется редкими, слабыми схваткообразными болями внизу живота и пояснице, возникающими на фоне нормального тонуса матки длительностью до 6–8 ч. У каждой десятой эти схватки спонтанно ослабевают и прекращаются, однако возникают вновь через сутки и более и переходят в нормальные роды.

При нормальном прелиминарном периоде практически у всех беременных имеется оптимальная биологическая готовность к родам и положительный окситоциновый тест на 1–2-й минуте.

Патологический прелиминарный период характеризуется болезненными, перемещающимися по силе и ощущениям схватками, возникающими на фоне повышенного тонуса матки. Схватки зачастую носят регулярный характер, по частоте и силе подобны истинным родовым, но не приводят к структурным изменениям шейки матки (укорочению и дилатации шейки матки). Маточные сокращения утомляют беременную, приводят к нарушению суточного ритма сна и бодрствования. Длительность патологического прелиминарного периода составляет 8 ч и более. У каждой пятой беременной женщины выявляются отсутствие биологической готовности к родам («незрелая» шейка матки) и положительный окситоциновый тест лишь на 3–4 мин.

Изучение психосоматического состояния беременной при патологическом прелиминарном периоде с помощью специальных опросников показало возрастание в два раза индекса тревожности, отрицательных переживаний у беременной, что указывает на имеющиеся нарушения функционального состояния центральной нервной системы.

Следует учитывать также особенности формирования биологической готовности к родам у беременных при патологическом течении прелиминарного периода:

- а) особенности сократительной функции матки по данным наружной токографии;
- б) данные окситоцинового теста;

в) состояние гормонального статуса по данным люминесцентной кольпоцитологии;

г) оценку состояния «зрелости» шейки матки.

Метод люминесцентной кольпоцитологии дает возможность быстро и надежно выявить степень готовности к родам, особенно в сочетании с определением степени зрелости шейки матки.

Регистрация сократительной активности миометрия при патологическом прелиминарном периоде характеризуется возрастанием в два раза количества схваток в области нижнего сегмента матки, а также возрастание амплитуды маточных сокращений во всех отделах матки. Это, очевидно, происходит в связи с тем, что не имеется должного развертывания нижнего сегмента на фоне «незрелой» шейки матки, более высокого расположения предлежащей части, что приводит к более высокой маточной активности.

Изучение особенностей течения прелиминарного периода, анализа течения и исхода родов в зависимости от длительности прелиминарного периода представляет большой интерес в плане профилактики ряда осложнений для матери и для плода. Продемонстрировано, что имеется статистически достоверное различие между продолжительностью прелиминарного периода у первородящих и повторнородящих и длительностью родового акта. С возрастанием длительности прелиминарных схваток, особенно свыше 12 ч, отмечается увеличение общей продолжительности родов.

При затяжном течении прелиминарных схваток свыше 24 ч продолжительность родов как у первородящих, так и повторнородящих возрастает почти в 2 раза. Так, если средняя продолжительность родов при прелиминарном периоде до 6 ч составляет 12 ч у первородящих и 7 ч у повторнородящих, то при прелиминарном периоде свыше 24 ч продолжительность родов составляет соответственно 20 ч и 14 ч (различие достоверно).

Анализ частоты развития первичной слабости родовой деятельности в зависимости от длительности предшествовавшего родам прелиминарного периода показал, что при его продолжительности до 12 ч первичная слабость родовой деятельности у первородящих отмечена у 6%, а с возрастанием его про-

должительности свыше 24 ч частота развития первичной слабости родовой деятельности возрастает до 12%. Общая частота развития первичной слабости родовой деятельности у первородящих составляет 23%.

Наряду с увеличением частоты развития первичной слабости родовой деятельности отмечено также и увеличение количества оперативных вмешательств в зависимости от длительности прелиминарного периода. Частота операции кесарева сечения при прелиминарном периоде свыше 24 ч возрастает с 17% до 21%, а выходных акушерских щипцов с 0,9% до 2,1%.

При анализе состояния плода при различной длительности прелиминарного периода установлено, что при затяжном течении прелиминарного периода свыше 24 ч по данным кардиоотокографии амниоскопии, ультразвукового исследования и доплерометрии, отмечается снижение функциональных резервов плода до 18%.

Анализ оценки состояния родившихся детей по шкале Апгар позволил также установить отчетливое повышение количества детей с низкой оценкой по шкале Ангер при возрастании длительности прелиминарного периода.

5.2. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ПРЕЛИМИНАРНОМ ПЕРИОДЕ

Лечение

При этой патологии в 85% случаев эффективны седативные средства и примерно в 5% случаев окситоцин.

До настоящего времени существуют два подхода к ведению беременных при патологическом прелиминарном периоде: 1) соблюдение покоя; 2) стимуляция родовой деятельности окситоцином.

Для выбора наиболее рационального ведения беременных нами (В. В. Абрамченко, 1996) были изучены четыре варианта ведения беременных с этой патологией:

- 1) контрольная группа — никаких вмешательств не проводилось;
- 2) создание гормонально-витамино-глюкозо-кальциевого фона;
- 3) родовозбуждение окситоцином;

4) центральная регуляция маточной активности производными бензодиазепинового ряда (сибазон, седуксен).

Сравнительный анализ продолжительности родов с учетом длительности прелиминарного периода в указанных выше группах показал, что лишь в 5% был эффективен окситоцин, при этом у 40% рожениц в этой группе развилась слабость родовой деятельности.

Наиболее благоприятной оказалась группа беременных, где применялся медикаментозный сон-отдых, но в этой группе отмечена также наибольшая частота преждевременного отхождения околоплодных вод.

Наиболее эффективным при лечении патологического прелиминарного периода оказались седативные средства — диазепам (седуксен), бета-адреномиметики, антагонисты кальция, ингибитор брадикинина — пармидин, ингибиторы синтеза простагландинов, донаторы оксида азота, вазоактивные и метаболически активные субстанции (инстенон).

1. Соблюдение покоя (лечебный сон)

Зарубежные авторы нормальной прелиминарный период называют латентной фазой родов, которая у первородящих равна примерно 8 ч, а у повторнородящих — 5 ч. Если решено избрать методом ведения соблюдение покоя (медикаментозный сон-отдых), то беременной следует внутримышечно ввести 0,015 г морфина с последующим назначением внутрь 0,2 г секобарбитала. Лечение является эффективным: подавляющее большинство женщин засыпает в пределах 1 ч после его начала и просыпаются через 4–5 ч с активной родовой деятельностью или без каких-либо ее признаков. Ф. Ариас (1989) указывает, что при таком лечении имеется опасность столкнуться с двумя возможными проблемами. Первая из них заключается в ошибочном назначении большой дозы наркотических средств женщине с уже имеющейся активной фазой родов, которая может через короткий промежуток времени после лечения родить ребенка с признаками угнетения жизнедеятельности. Во избежание этого необходимо внимательно оценить состояние родовой деятельности еще до назначения лекарственной терапии. Если все-таки это произошло, следует перед родами пре-

дупредить педиатра, чтобы он был готов при необходимости начать соответствующее лечение новорожденного.

Второй проблемой является назначение небольших доз препаратов, которые часто оказываются неэффективными и ухудшают течение имеющегося осложнения. Рекомендованные выше дозы адекватны для большинства женщин и могут быть уменьшены только у рожениц небольшого роста и с низкой массой тела.

При подозрении на прелиминарные схватки помимо морфина назначают также и нальбуфин в дозе 10–15 мг внутримышечно или подкожно. Вместо морфина и нальбуфина можно использовать гидроксизин, 100 мг, внутрь (К. Джиллоли, 1999).

В. В. Абрамченко, А. Г. Киселев, Аль-Хури (1996) для терапии патологического прелиминарного периода применяют в качестве монотерапии трамал (трамадол), который является более предпочтительным по сравнению с промедолом, поскольку обладая достаточным анальгетическим эффектом и седативным, не оказывающим депрессорного действия на кардиореспираторную систему матери и плода, способствует оптимизации показателей гемодинамики и усилению оксигенации крови женщины; трамал не вызывает гипоксии плода и постнаркотической депрессии новорожденного.

Трамал в отличие от общепринятого в акушерстве опиатного анальгетика промедола оказывает регулирующее действие на сократительную активность миометрия как в эксперименте, так в клинике, способствуя в 97% установлению регулярной родовой деятельности при патологическом прелиминарном периоде. С целью лечения прелиминарного периода целесообразно использование трамала в дозе 50 мг или $0,72 \pm 0,01$ мг на 1 кг массы тела. Доза трамала может быть увеличена до 100 мг без существенной опасности для роженицы и плода ввиду отсутствия его депрессивного влияния на функции дыхания и кровообращения. При внутривенном введении оказывает действие через 5–10 минут.

2. Способ центральной регуляции производным бензодиазепинового ряда — диазепамом (седуксеном)

При применении диазепамы (седуксена) в дозах 10–40 мг внутримышечно или внутривенно не отмечено отрицательно-

го влияния на организм беременной женщины, состояние плода и новорожденного, а также маточно-плацентарное кровообращение. Препарат оказывает выраженное релаксирующее действие на миометрий (В. В. Абрамченко, 1994).

Методика введения диазепама. Диазепам (седуксен) рекомендуется применять в дозе 10–20 мг стандартного раствора (1 ампула содержит 2 мл или 10 мг диазепама). Предпочтительно вводить внутривенно на изотоническом растворе натрия хлорида в количестве 20 мл, без примеси других лекарственных средств, медленно, из расчета 1 мл/5 мг в течение 1 мин во избежание возможного появления диплопии или легкого головокружения, возникающего при быстром введении диазепама. Общая доза препарата на протяжении суток у беременных не должна превышать 40 мг. В результате введения диазепама у 2/3 беременных с патологическим прелиминарным периодом через 6 ч переходили в регулярную родовую деятельность, у остальных — прелиминарные схватки прекращались и в дальнейшем через 1–2 суток возникала нормальная родовая деятельность. Общая продолжительность родов у данных беременных составила 10–12 ч. По данным гистерографии маточная активность приобретала более регулярный характер. Диазепам, действуя на лимбическую систему, оказывает регулирующее влияние на сократительную деятельность матки.

Комплексная методика лечения патологического прелиминарного периода при отсутствии оптимальной готовности к родам проводится следующим образом: 1) вводится 200 мг сибетина внутривенно, капельно на 5% растворе глюкозы 200 мл для повышения возбудимости миометрия (сибетин содержит эстрадиоловую группу) 1 раз в сутки. Одновременно назначают спазмолитик-раствор ганглерон на 1,5% 4–6 мл внутримышечно или внутривенно на 40 мл 10% раствора глюкозы или но-шпа в дозе 2–4 мл стандартного раствора и диазепам в дозе 10–20 мг стандартного раствора по описанной методике. При наличии незрелой шейки матки, особенно в вечернее время, интравагинально назначают простагландиновый гель в дозе 0,5 мг или мизопростол (сайтотек) в дозе 25–50 мкг в задний свод влагалища для повышения чувствительности к

окситоционовым рецепторам миометрия и создания оптимальной готовности к родам.

3. Применение ингибитора брадикинина — пармидина при лечении прелиминарного периода

Активность калликреин-кининовой системы (ККС) является одним из важных факторов возникновения сократительной деятельности матки во время родов (Н. В. Стрижова и соавт., 1985).

Пармидин относится к группе антагонистов кининов и является в настоящее время практически единственным препаратом антибрадикининового действия. Пармидин при гипоксии избирательно действует на митохондрии клетки и усиливает процессы энергообразования, т. е. проявляет протекторную роль в гипоксической гипоксии клеток. Кроме того, препарат является активным антиоксидантом. Действуя в качестве ангиопротектора, пармидин снижает проницаемость сосудистой стенки, улучшает микроциркуляцию.

Нами дано клинико-экспериментальное обоснование к применению пармидина с целью лечения патологического прелиминарного периода. Пармидин не имеет противопоказаний и не выявлено побочных эффектов при его применении. Установлено, что в конце беременности чувствительность матки крысы к пармидину сохраняется на высоком уровне. В клинике пармидин вызывает изменения самого характера родовой деятельности, уменьшает частоту осложнений родов слабостью родовой деятельности, уменьшает общую продолжительность родов и улучшает состояние плода. Применение пармидина рекомендуется по 0,25 г (1 таблетка) 3–4 раза в день с учетом характера маточной активности по данным кардиотокографии. При недостаточной эффективности дозу пармидина можно увеличить до 0,75 г (3 таблетки) 3–4 раза в день. Курс лечения до 5 суток.

4. Нестероидные противовоспалительные средства — ингибиторы синтеза простагландинов

Как известно, простагландины играют роль в возникновении и развязывании родовой деятельности, а ингибиторы синтеза простагландинов — нестероидные противовоспалительные средства — могут прямо регулировать частоту и амплитуду сокращений матки.

литуду маточных сокращений за счет угнетения синтеза простагландинов.

Классическим препаратом из этой группы является индометацин, который показан при повышенной концентрации эндогенных простагландинов, что клинически проявляется в высокой амплитуде и частоте маточных сокращений. Индометацин полностью подавляет маточные сокращения в течение 1–8 ч. Методика применения индометацина: общая доза индометацина составляет 125 мг, при этом вначале принимается 1 капсула (25 мг), а вторая доза вводится ректально в виде свечи — 1 свеча (50–100 мг). При отсутствии эффекта через 2 ч назначается вновь доза 100 мг. Общая доза в сутки составляет 250 мг.

Индометацин является эффективным средством при лечении патологического прелиминарного периода, хорошо переносится беременными женщинами. Отрицательного влияния препарата на состояние плода, объем амниотической жидкости, последующее течение родов не отмечено.

Ибупрофен. При лечении патологического прелиминарного периода для приема внутрь или ректально разовая доза составляет 200–800 мг с учетом характера маточной активности. Максимальная суточная доза — 2,4 г. Применяется 3–4 раза в сутки.

Побочное действие: наиболее часто расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, анорексия, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея).

Противопоказания: эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, нарушения кровотока, выраженные нарушения функции почек и/или печени, повышенная чувствительность к ибупрофену. По силе действия ибупрофен уступает индометацину и вольтарену и приближается к ацетилсалициловой кислоте. Обладает анальгетическим действием. В терапевтических дозах не влияет на функции сердечно-сосудистой системы. Ибупрофен не токсичен, выведение ибупрофена происходит быстро — спустя 24 ч после приема в крови не определяется ни препарат, ни его метаболиты.

В экспериментах на животных показано, что ибупрофен переходит через плаценту и в дозах 2/3 от средней терапевти-

ческой не оказывает тератогенного действия. В равной степени это относится и к другим нестероидным противовоспалительным средствам (включая аспирин, фенпрофен, индометацин, кетопрофен, мефенамиковую кислоту и напроксен).

Не обнаружено определяемых доз ибупрофена в грудном молоке.

Напроксен. В акушерской клинике Института акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта ибупрофен и напроксен применяют для лечения патологического прелиминарного периода. Для приема внутрь рекомендуется доза 0,5–1 г в сут в два приема. Максимальная суточная доза составляет 1,75 г. Суточная доза для поддерживающего лечения составляет 500 мг. Не противопоказан при беременности. По сравнению с индометацином обладает менее выраженным антипростагландиновым эффектом. Быстро и полностью абсорбируется при приеме внутрь и при ректальном введении. Период полувыведения в плазме крови составляет около 14 ч. Напроксен переходит плацентарный барьер через 20–30 мин после приема внутрь. Он уменьшает чувствительность матки к окситоцину во время беременности и во время родов. Так как он переходит через плаценту, то он может повышать уровень свободного билирубина и способствовать проявлению неонатальной желтухи, не обладает тератогенным эффектом. Не оказывает отрицательного влияния на состояние плода, даже при его введении в родах. В грудном молоке обнаружена в 100 раз меньшая концентрация, чем в плазме крови.

Диклофенак. Диклофенак не оказывает повреждающего воздействия на плод человека, мать или течение беременности. Диклофенак можно назначать по 75 мг два раза в день или по 50 мг 4 раза в день.

Артротек (сочетание диклофенака 50 мг и мизопростола (200 мг). Артротек является эффективным при лечении патологического прелиминарного периода у беременных, у которых имеется отсутствие биологической готовности к родам (незрелая шейка матки и др.).

При наличии прелиминарных схваток назначается перорально в дозе 1 таблетка вместе с пищей. Доза мизопростола, входящего в препарат артротек, может быть уменьшена до 100 мг (полтаблетки) при наличии созревающей или не пол-

ностью созревшей шейки матки. Артротек можно назначать одновременно с использованием медикаментозного сна-отдыха в ночное время суток.

Применение артротека позволяет добиться за счет диклофенака (50 мг), входящего в состав артротека, снятия патологических маточных сокращений, устранения неприятных субъективных ощущений (дискомфорта) у беременных женщин, нормализации сна и отдыха, а наличие мизопростола (в дозе 100 мг или 200 мг перорально) приводит к созреванию шейки матки. Кроме того, это сочетание веществ (диклофенака и мизопростола в одной таблетке) позволяет избежать появления гиперстимуляции матки или тахисистолии (частых маточных сокращений), не оказывая неблагоприятного влияния на организм матери, плода и новорожденного ребенка.

5. Бета-адреномиметики

Лечение бриканилом (терубталином) и алуpentом

Лечение бриканилом проводилось в дозе 5 мг перорально, однократно (47 беременных). Другую группу составили беременные, которым вводили алуpent 0,5 мг внутримышечно (В. В. Абрамченко, И. М. Бетоева, 1988).

После применения бриканила через 30–40 мин отмечалось урежение маточных сокращений и снижение их амплитуды, а через 2–3 ч — полное прекращение схваток. В роды эти беременные вступали в среднем через 18 ч.

Алуpent в дозе 0,5 мг (1 мл) применяли внутримышечно при патологическом прелиминарном периоде. После введения алупента сокращение матки прекращалось через 40–60 мин, однако через 2–3 ч большинство беременных вновь отмечали слабые, короткие, нерегулярные схватки. В роды беременные вступали в среднем через 10 ч.

Эти исследования показали, что применение бета-миметиков (бриканила, алупента) у беременных с патологическим прелиминарным периодом дает положительный эффект без отрицательного влияния на организм матери, состояние плода и новорожденного ребенка.

Методика применения партусистена: 10 мл препарата, содержащего 0,5 мг партусистена растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Партусистен вводят внутривенно капельно со скоростью

15–20–30 кап/минуту в зависимости от интенсивности маточных сокращений. Продолжительность введения препарата в среднем должна составлять 3 ч. В последующем сразу после прекращения внутривенной инфузии препарата последний назначают в таблетках по 5 мг до 6 раз в сутки с интервалом в 3–4 ч до полного прекращения маточной активности.

Гинипрал (гексопреналин сульфата) в дозе 10 мкг (2 мл ампула, в которой содержится 0,01 мг сульфата гексопреналина, растворяют в 500 мл 5%-ного раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия). Гинипрал вводят внутривенно капельно со скоростью от 15 до 30 кап/мин. Введение препарата продолжается в среднем 3 ч. В последующем для закрепления терапевтического эффекта, сразу после прекращения внутривенной инфузии препарата, гинипрал назначается в виде таблеток по 0,5 мг до 6 раз в сутки.

Гинипрал вызывает урежение маточных сокращений и снижение амплитуды сокращений через 30–40 мин. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были менее значительны по сравнению с применением партусистена. Пульс учащался в среднем на 15–20 уд/мин. Систолическое артериальное давление не изменялось, а диастолическое уменьшалось на 5–10 мм рт. ст. Регулярная родовая деятельность наступала в среднем через 18–20 ч.

Противопоказания к применению бета-миметиков: гипертензия беременных, гипертоническая болезнь с артериальным давлением 150/90 мм рт. ст. и выше, пороки сердца, инсулинзависимый сахарный диабет, гиперфункция щитовидной железы, пороки развития плода, мертвый плод, хориоамнионит.

Таким образом, основными клиническими показаниями к применению бета-миметиков при лечении патологического прелиминарного периода являются:

1) при клинически выраженном прелиминарном периоде с наличием частых маточных сокращений на фоне дискомфорта беременной и нарушением сна и отдыха у беременных;

2) при наличии маточных сокращений с симптомами нарушения жизнедеятельности внутриутробного плода, обусловленных длительным прелиминарным периодом. Наши исследования показали, что после применения бета-адреномиметиков в применявшихся нами дозировке и методике введения препа-

ратов отмечается улучшение в состоянии плода по данным клиники, биофизического профиля плода, кардиотокографии и доплерометрии, т. е. является одновременно и методом антенатальной охраны плода;

3) при наличии редких маточных сокращений, не беспокоящих беременную и не нарушающих самочувствие, но имеющих повышенную нервно-психическую возбудимость, наличии повышенного тонуса матки целесообразно использование диазепама для усиления терапевтического эффекта.

Бета-миметики позволяют с высокой эффективностью снижать непродолжительные маточные сокращения, создавать полноценный покой, оказывают профилактическое влияние на состояние плода, вызывают умеренную релаксацию матки и улучшают маточно-плацентарное кровообращение, что приводит к уменьшению частоты рождения детей в состоянии гипоксии.

Таким образом, адренергические средства при патологическом прелиминарном периоде должны найти более широкое применение в акушерской практике (В. В. Абрамченко, О. В. Капленко, 2000).

6. Антагонисты кальция

а. Нифедипин. Применение нифедипина при патологическом прелиминарном периоде осуществляется следующим образом: 10 мг нифедипина назначается перорально с интервалом в 15–30 мин до прекращения маточных сокращений, не свыше 3 таблеток (30 мг). Основным показанием для применения нифедипина является наличие частых, болезненных маточных сокращений на фоне повышенного базального тонуса матки, а также в тех случаях, когда имеются противопоказания к назначению бета-миметиков или стероидных противовоспалительных средств (ингибиторов синтеза простагландинов) и др.

б. Форидон является также, как и нифедипин, производным дигидропиридинов. Форидон с учетом его фармадинамики наиболее показан у беременных при патологическом прелиминарном периоде, у которых одновременно наблюдаются гипертензивные состояния при беременности, поздний гестоз, при фето-плацентарной недостаточности. Экспериментальные исследования на беременных крысах показали, что форидон в дозе 5 мг/кг и диуманкал в дозе 1 мг/кг вызы-

вали развитие токолитического эффекта, проявляющегося в снижении как амплитуды, так и частоты биопотенциалов миометрия у крыс (В. В. Абрамченко, Н. Г. Арушанян, 2001, 2002). Антагонисты кальция согласно степени их блокирующей способности на миометрий беременных крыс располагаются следующим образом: форидон ($K_{0,5} = 1,0 \times 10^{-7} \text{ М}$) > нифедипин ($K_{0,5} = 2,0 \times 10^{-7} \text{ М}$) > верапамил ($K_{0,5} = 8,7 \times 10^{-7} \text{ М}$). Форидон и нифедипин подавляли в равной степени силу сокращения и длительность потенциала действия как в условиях покоя, так и в режиме ритмической стимуляции. Блокирующая способность верапамила более выражена при ритмической стимуляции миометрия, нежели в покое.

В опытах на беременных крысах (20–21-й день) форидон и диуманкал (анкардин) по своим токолитическим свойствам не уступают широко используемому нифедипину.

Форидон с целью лечения патологического прелиминарного периода назначается по 10 мг 3–4 раза в день. Одновременно у 90% беременных наступает оптимальная биологическая готовность к родам, а также улучшается маточно-плацентарное кровообращение под влиянием препаратов. Интенсивность и координированность мышечного сокращения зависят от степени кровоснабжения. По данным Г. А. Савицкого (1983, 1999) гемодинамика матки активно участвует в формировании силовых процессов, обуславливающих раскрытие шейки матки за счет активной роли механизма депонирования крови в сосудистые резервуары миометрия.

в. Комбинация нифедипина и верапамила в половинных дозах оказывает большее угнетающее действие на биопотенциалы матки беременных крыс по сравнению с эффектом каждого из них в отдельности. Сочетанное введение нифедипина и бета-миметика партусистена в половинных дозах вызывает угнетающий эффект в отношении биопотенциалов матки.

Лечение патологического прелиминарного периода осуществляется внутривенным капельным введением 2,5 мг верапамила. Указанную дозу препарата разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида непосредственно перед употреблением для получения концентрации 25,0 мкг/мл. При минимальной скорости 1 мл/20 кап/мин инфузия раствора продолжается 100 мин, при максимальной скорости 2 мл/40 кап/мин —

50 мин. После введения предлагаемой дозы верапамила его концентрация в крови беременной женщины составляет 0,04 мг/кг или $4 \cdot 10^{-8}$ г/мл (В. В. Абрамченко, Д. Н. Абдуллаев, 2002).

В процессе инфузии верапамила (равно и других антагонистов кальция) необходимо регулярно каждые 30 минут следить за артериальным давлением, частотой пульса беременной женщины и частотой сердечных тонов плода.

Сочетанный токолиз антагонистами кальция и бета-адреномиметиками позволяет применять существенно более низкие дозы этих лекарств, меньше отмечается частота побочных эффектов. Введение в данную схему глюкокортикоидов (дексаметазон в дозе 12 мг/сут) в течение 1–2 дней или однократно внутривенно по 125 мг приводит к угнетению синтеза простаглицлина, уменьшает степень постнатальной гипоксии за счет увеличения легочного сурфактанта.

Важно учитывать противопоказания к применению антагонистов кальция: артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.), беременность с пороками сердца. Нежелательно сочетание — применение антагонистов кальция с празозином, эуфиллином, магния сульфатом, бета-адреноблокаторами, особенно при их внутривенном введении.

7. Роль оксида азота в регуляции патологического прелиминарного периода и созревания шейки матки при беременности

Оксид азота осуществляет контроль сократительной активности гладких мышц многих тканей, включая сосуды, желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути.

Показана роль оксида азота в регуляции сократительной активности миометрия и созревания шейки матки во время беременности. Как известно, оксид азота синтезируется из аминокислоты L-аргинина NO-синтазой (NOS). Оксид азота действует через многие пути в гладкомышечных клетках, вызывая их релаксацию. Подлинный оксид азота, доноры оксида азота (нитроглицерин, нитропруссид натрия и L-аргинин, субстрат для оксида азота приводят к быстрому и обратимому угнетению маточных сокращений. При этом угнетающий эффект оксида азота на маточную активность повышается во время беременности. Оксид азота и циклическая гуанилатциклаза (цГМФ) образуются в матке и приводят к значительной

релаксации сократительной активности матки в эксперименте. Система оксид азота может способствовать поддержанию маточного покоя во время беременности и быть причиной возникновения родовой деятельности. Доноры оксида азота могут релаксировать матку в условиях целостного организма (*in vivo*), но не раскрывают механизм их действия. Оксид азота может модулировать маточные сокращения, вероятно, за счет того, что оксид азота и цГМФ образуются в матке человека, и его релаксирующий эффект повышается во время беременности и снижается в процессе родов.

Методика терапии прелиминарного периода и созревания шейки матки донатором оксида азота — «Депонит». В зависимости от интенсивности маточной активности применяют 5 или 10 мг/сут препарата с учетом уровня систолического артериального давления до прекращения маточной активности. Терапию целесообразно начинать с 10 мг/сут. Во избежание контактного дерматита в местах аппликации пластыря его следует каждый раз прикреплять к другому участку кожи. Показаниями для применения «Депонита» являются клинически выраженные маточные сокращения при патологическом прелиминарном периоде, напоминающие истинные родовые, но без структурных изменений со стороны шейки матки (сглаживание и дилатация шейки). Не рекомендуется назначать препарат с выраженной артериальной гипотонией (90 мм рт. ст. и ниже), лицам со склонностью к аллергическим реакциям на медицинский пластырь, при наличии общих противопоказаний к терапии нитратами. Следует осторожно применять «Депонит» на фоне применения других препаратов, обладающих гипотензивным эффектом.

Положительный клинический эффект применения «Депонита» при терапии патологического прелиминарного периода выражается улучшением общего самочувствия беременных женщин, исчезновением характерных жалоб на чувство дискомфорта, снижением возбудимости, нормализацией тонуса и сократительной активности матки, подтвержденными данными наружной гистерографии. «Депонит» является препаратом выбора при лечении клинически выраженного патологического прелиминарного периода на фоне отсутствия «зрелости» шейки матки в связи с его хорошей переносимостью, просто-

той и экономичностью в использовании, получения у 90% беременных созревания шейки матки, отсутствие патологического влияния на состояние плода и новорожденного. Назначение препарата позволяет избежать инвазивных способов лечения патологического прелиминарного периода.

8. Лечение патологического прелиминарного периода вазоактивными и метаболически активными субстанциями (инстеноном)

До настоящего времени не разработано эффективных, отвечающих требованиям современного акушерства и перинатологии, методов ведения беременных с патологическим прелиминарным периодом. В связи со сложностью патогенеза наилучший эффект пока дают комплексные методы, предусматривающие применение целого ряда препаратов из различных фармакологических групп с разными свойствами. В связи с этим представляется актуальным поиск нового лекарственного средства, обладающего комплексным механизмом действия на различные звенья патогенеза патологического прелиминарного периода.

Таким лекарственным средством, по нашему мнению (В. В. Абрамченко, Е. В. Менгал, 2000, 2001), является инстенон — комбинированный препарат с вазоактивными и метаболически активными свойствами. Благодаря фармакологическим эффектам составных компонентов (этофиллина, гексобендина, этамивана) инстенон обладает токолитическим действием, вызывает активацию лимбико-ретикулярного комплекса мозга и улучшает кровообращение в функциональной системе «мать — плацента — плод», тем самым воздействуя на различные звенья патогенеза патологического прелиминарного периода.

Для обоснования возможности применения инстенона для лечения патологического прелиминарного периода нами были проведены экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* на 67 белых беременных крысах линии Wistar (перед родами), посвященные расшифровке механизма действия инстенона на беременную матку (на 17 крысах) и изучению влияния инстенона на ее сократительную деятельность (на 50 крысах).

В эксперименте было исследовано влияние на сократительную деятельность матки и биохимические процессы в мио-

метрии не только инстенона, но и окситоцина как наиболее широко применяемого в клинике утеротонического средства. Дозы препаратов рассчитывали так, чтобы они были адекватны терапевтическим в пересчете на 1 кг массы тела беременной женщины. Инстенон вводили крысам внутривентрально в дозе 0,1 мл на животное окситоцин — внутривентрально в дозе 0,5 МЕ в 0,1 мл на животное.

О сократительной активности матки судили на основании регистрации биопотенциалов миометрия. Результаты экспериментов показали, что инстенон *угнетает* сократительную активность миометрия, снижая величины амплитуды на 39% и частоты на 28% (различия высоко достоверно). Восстановление показателей амплитуды биопотенциалов до исходного уровня наступает на 60-й минуте, а частоты — на 77–80-й минуте от момента инъекции инстенона. Окситоцин, вводимый беременным самкам на пике активности инстенона, проявляет в полной мере свой стимулирующий на контрольную активность миометрия эффект. Введение инстенона на пике активности окситоцина не приводит к снижению угнетающего влияния инстенона на миометрий.

Таким образом, нами впервые установлено, что инстенон является эффективным токолитическим средством (В. В. Абрамченко, Е. В. Менгал, 2001).

Нами была выдвинута гипотеза о том, что токолитический эффект инстенона обусловлен действием входящего в состав препарата этофиллина. Релаксирующее действие этофиллина на матку и сосуды связано с его способностью приводить к увеличению содержания циклического АМФ в клетке в результате ингибирующего действия препарата на активность фосфодиэстераз циклического АМФ.

С целью подтверждения гипотезы о механизме токолитического действия инстенона нами было изучено влияние препарата на активность фосфодиэстераз миометрия беременных крыс. Исследования были выполнены в группе молекулярных основ сенсорной рецепции НИИ эволюции физиологии и биохимии им. М. М. Сеченова РАН (рук. — проф. Р. Н. Этингоф). Всего проведено 17 исследований.

Установлено, что инстенон в дозах, адекватных применяемым в клинике, существенно угнетает удельную активность

фосфодиэстераз миометрия на 36%. Действие инстенона на фоне предварительного введения окситоцина также приводит к статистически значимому снижению активности фосфодиэстераз миометрия, которая при этом достоверно не отличается от удельной активности фермента при действии только инстенона.

Существенно заметить, что по внешнему виду матки крыс, которым осуществлялось введение инстенона, отличались от контрольных препаратов (маток крыс, которым вводили изотонический раствор хлорида натрия) повышенной интенсивностью гиперемии за счет лучшего кровоснабжения.

Таким образом, нами впервые расшифрован механизм действия инстенона на беременную матку, заключающийся в способности препарата угнетать удельную активность фосфодиэстераз миометрия, что приводит к повышению уровня циклического АМФ. В свою очередь повышение концентрации циклического АМФ в матке обуславливает токолитическое действие инстенона, которое было впервые продемонстрировано нами в эксперименте на животных.

Проведенные экспериментальные исследования позволили обосновать целесообразность применения инстенона в акушерской практике, а также патогенетическую направленность действия препарата при лечении беременных с патологическим прелиминарным периодом.

Лечение патологического прелиминарного периода инстеноном рекомендуется проводить по следующей методике:

2,0 мл инстенона (1 ампула) растворяется в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия. Раствор инстенона вводится внутривенно капельно 1 раз в день. Скорость внутривенного введения инстенона устанавливается для каждой беременной индивидуально, каждые последующие 20 мин скорость введения увеличивается на 10 кап до максимальной, равной 40 кап/мин. Продолжительность инфузии составляет 2–2,5 ч. Во время внутривенного капельного введения инстенона рекомендуется осуществлять контроль за частотой сердечных сокращений и динамикой артериального давления беременной, мониторинга состояния плода и сократительной активности матки по данным кардиотокографии. Инфузии обычно проводятся до 3 дней. Вечером в день внутривенного

введения инстенона назначается прием 1 драже препарата внутрь. С 4 дня терапии переходят на пероральный прием инстенона по 1 драже 3 раза в день во время или после еды (не разжевывая, с небольшим количеством воды).

Показанием для проведения терапии инстеноном являются клинические проявления патологического прелиминарного периода. Применение инстенона одновременно приводит к созреванию шейки матки у 77% первородящих и 84% у повторнородящих.

В случае появления при внутривенном введении инстенона у беременной головной боли рекомендуется применять парацетамол 500 мг внутрь, однократно.

Противопоказаниями, согласно инструкции производителя, к назначению терапии инстеноном являются повышенное внутричерепное давление (длительная головная боль, рвота, нарушение зрения), эпилептиформные синдромы (состояние сильного возбуждения, судороги), внутримозговые кровоизлияния.

Нами разработаны акушерские и соматические противопоказания к терапии инстеноном у беременных. К акушерским противопоказаниям относятся: нефропатия II и III степени, преэклампсия, гепатоз беременных, выраженная гипотония (систолическое артериальное давление ниже 90–80 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ниже 50 мм рт. ст.). Наличие у беременной тяжелой соматической патологии (инсулинзависимый сахарный диабет, суб- и декомпенсированные пороки сердца, гипертоническая болезнь II степени, почечная недостаточность, хронический гломерулонефрит, печеночная недостаточность, ожирение III степени) также является противопоказанием для назначения инстенона.

При анализе токограмм отмечено, что снижение маточной активности на фоне внутривенного введения инстенона наступало в среднем через 20 мин. Эти изменения выражались в уменьшении амплитуды и частоты сокращений матки. В среднем через 50–60 мин от начала введения инстенона наблюдалось полное прекращение схваток. По данным кардиотокографии отмечено улучшение в состоянии плода, что было отмечено также и другими исследователями (И. Б. Манухин, А. Л. Гридчик, 1993).

Изучение влияния инстенона на гемодинамику в функциональной системе «мать — плацента — плод» у женщин с патологическим прелиминарным периодом (согласно классификации А. Н. Стрижакова и соавт., 1988, 2004) было разделено на 3 группы.

При I степени нарушения гемодинамики после инфузии инстенона происходило снижение сосудистой резистентности в артерии пуповины. Изменений исходно нормального маточного кровотока выявлено не было. У плодов наблюдалось достоверное повышение ЦПО на 8%.

Инфузия инстенона женщинам, имевшим II степень нарушения гемодинамики, приводила к нормализации пупочного и маточно-плацентарного кровообращения. У плодов наблюдалось достоверное повышение ЦПО на 16%.

Однократная внутривенная инфузия инстенона беременным с исходно нормальными гемодинамическими показателями не приводила к их достоверному изменению. Эти данные согласуются с исследованиями И. Б. Манухина, А. Л. Гридчик (1993), С. И. Слепцовой и соавт. (1997), В. М. Сидельниковой и соавт. (1998).

Существенно отметить, что лечение патологического прелиминарного периода инстеноном приводило к нормализации нервно-психического состояния беременных (уменьшению раздражительности, тревожности, тоски, восстановлению нарушенного ритма сна и бодрствования) в среднем через несколько дней терапии.

Терапия инстеноном приводит к статистически значимому уменьшению частоты аномалий родовой деятельности (слабости и дискоординации) и сокращает общую продолжительность родов в среднем на 3 ч. Уменьшается в 2 раза травматизм мягких родовых путей и частоты ручного вхождения в полость матки. В то же время частота родоразрешающих операций (кесарево сечение, выходные акушерские щипцы) оставались схожими в обеих группах. Существенно отметить, что однократная внутривенная инфузия инстеноном оказывает благоприятное влияние при нарушении гемодинамики у плода по данным доплерометрии. Терапия инстеноном приводит к снижению у новорожденных частоты асфиксии в 3 раза

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

и частоты нарушения мозгового кровообращения в 4,6 раза (I степени).

Таким образом, проведенные клинико-физиологические исследования обосновывают патогенетическую направленность действия инстенона при лечении беременных с патологическим прелиминарным периодом и позволяют установить высокую эффективность применения инстенона с целью лечения патологического прелиминарного периода по разработанной методике.

**ВЛИЯНИЕ
НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ
НА СОСТОЯНИЕ ПЛОДА
И НОВОРОЖДЕННОГО
(аспирин, индометацин, ибупрофен,
напроксен)**

6.1. КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ (АСПИРИН)

Препарат относится к НПВС. Фактор риска для плода С, т. е. лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызывать обратимое повреждающее действие на плод или новорожденного (обусловлено фармакологическими свойствами), но не вызывают развития врожденных аномалий. Контролируемые исследования на людях не проводились.

Аспирин часто применяется для самолечения в период беременности (до 61% всех беременных).

При развитии гипертензии беременных достоверно выявлены изменения показателей системы свертывания крови. Степень этих отклонений от нормы, по-видимому, следует связывать с тяжестью заболевания, и ранняя активация системы свертывания, возможно, имеет значение в патогенезе преэклампсии. Аспирин является антитромбоцитарным агентом, положительное влияние назначения которого убедительно показано при профилактике тромбозов, приводящих к окклюзии артериовенозных шунтов, коронарных артерий при постановке водителя ритма сердца, а также для уменьшения частоты смертности после инфаркта миокарда, после повторных инфарктов при нестабильной стенокардии и приступов церебра-

льной ишемии. В связи с этим использование антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов, в частности, аспирина, рассматривается в настоящее время как метод профилактики преэклампсии и связанной с ней задержки внутриутробного развития плода.

В настоящее время имеется около 40 исследований, включающих более 30 000 женщин. В целом, подобные исследования свидетельствуют о том, что у пациенток, получавших данную профилактику, наблюдается небольшое (на 15%) снижение частоты случаев развития преэклампсии. Имеется приблизительно такое же снижение (на 14%) частоты мертворождений или неонатальной смертности и риска преждевременных родов (на 8%). Остается невыясненным, является ли назначение аспирина более показанным для женщин с очень высоким риском развития преэклампсии, например при раннем ее появлении и выраженном течении этой патологии при предыдущих беременностях, а также следует ли начинать подобную терапию с первой половины беременности. Проводимые в настоящее время исследования относительно наследственной тромбофилии и ее возможной связи с рано развивающейся преэклампсией, по-видимому, позволят идентифицировать подгруппу женщин, для которых терапия аспирином будет особенно эффективна.

Применение низких доз аспирина, по всей видимости, представляется рациональным с точки зрения безопасности в отношении развития беременности. В настоящее время накоплено больше отдаленных, краткосрочных и среднесрочных данных относительно безопасности использования аспирина по сравнению с другими лекарственными препаратами, назначаемыми при беременности, и прежние предположения об относительно высоком риске развития кровотечений на фоне его применения не подтвердились. Хотя обоснованность повсеместного широкого использования аспирина еще не подтверждена результатами рандомизированных исследований, все-таки использование низких доз аспирина имеет определенное значение в клинике (М. Энкин и соавт., 2003).

Таким образом, хотя предварительные результаты применения антитромбоцитарных препаратов казались многообещающими, в последних исследованиях не получено доказательств их эффективности при профилактическом использовании при развитии преэклампсии.

Аспирин является наиболее часто используемым веществом при беременности как отдельно, так и в комбинации с другими веществами. В 8 исследованиях, охватывающих более чем 54 000 пациенток, аспирин периодически назначался при беременности более чем у 33 000 пациенток (61%). Истинная частота его применения значительно больше, так как многие пациентки не помнят, принимали ли они аспирин или другие салицилаты. Поэтому оценка на плод этих веществ (аспирина, салицилатов) представляет трудности. Однако некоторые токсические эффекты больших доз салицилатов известны в отношении матери и плода с 1893 г.

Аспирин при приеме его при беременности может вызывать ряд побочных эффектов: анемию, пролонгирование беременности, антенатальное и послеродовое кровотечение и пролонгированные роды. Пролонгирование родов и увеличение частоты перенашивания являются результатом угнетения синтеза простагландинов аспирином. Аспирин существенно увеличивает время индуцированного аборта у первобеременных (но не у повторнобеременных), обусловленное тем же механизмом. В австралийском исследовании было показано, что регулярный прием аспирина повышает количество осложненных родов (кесарево сечение, тазовое предлежание, акушерские шипцы). Небольшие дозы аспирина могут приводить к снижению экскреции эстриола с мочой.

Аспирин применяется при лечении преждевременных родов отдельно или в комбинации с бета-адреномиметиками. Хотя побочные эффекты у новорожденных появляются нечасто, однако материнские осложнения в одном исследовании, включающем, независимо от дозы аспирина, время удлинения кровотечения и дозозависимое появление головокружения, звона в ушах, головной боли и гипервентиляции.

Отсутствие эффекта внутриматочных спиралей с целью предохранения от беременности описаны у двух пациенток, принимавших регулярно аспирин. Это объясняется противовоспалительным действием аспирина. Низкие дозы аспирина (около 85 мг/день) использовались при лечении тромбоцитопении при количестве тромбоцитов меньше $60\,000\text{ мм}^3$ у 19 пациенток с внутриутробной задержкой развития плода или гестозом. У 5 беременных с явным ответом на лечение аспирином не выявлено улучшения в объеме плазмы крови или улучшения в состоянии плода.

У беременных с системной красной волчанкой, осложненной появлением антикоагулянтных или антикардиолипидных антител (т. е. антифосфолипидные антитела), низкие дозы аспирина (около 80 мг/день) используются в комбинации с преднизолоном для уменьшения частоты привычной потери беременности. Эта терапия не была связана с аспирином-вызванными осложнениями у плода и новорожденного.

В ряде исследований был изучен эффект низких доз аспирина (т. е. 40–150 мг/день) в отношении профилактики гипертензии беременных, преэклампсии и эклампсии, а также взаимосвязь с риском для плода в отношении внутриутробной задержки развития плода и смертности. Низкие дозы аспирина показали улучшение при этих осложнениях беременности с необратимой инактивацией циклооксигеназы тромбоцитов, в результате чего отмечено большее угнетение синтеза тромбоксана A_2 , чем образование простаглицина. Не выявлено аспирином-вызванной токсичности у плода или новорожденного при использовании низких доз аспирина при его использовании в отношении профилактики развития гестоза и внутриутробной задержки развития плода. Потеря токсичности может быть частично объяснена фактами, приведенными в работе, опубликованной в 1989. В этом исследовании было показано, что прием аспирина в дозе 60–80 мг/день, начиная за 3 недели до родов и продолжающийся до рождения ребенка, угнетает циклооксигеназу тромбоцитов у матери, но не у новорожденного. Эти исследования согласуются с другими работами по использованию 60–150 мг/день аспирина. Другие токсические про-

явления связаны с использованием полной дозы аспирина незадолго до родов, в частности, таких как кровотечение, преждевременное закрытие артериального протока у плода, легочная гипертензия, пролонгирование беременности и родового акта, что не отмечено при применении низких доз аспирина. Хотя эти результаты являются достаточно успокаивающими с точки зрения некоторых исследователей, в нескольких других исследованиях представлен истинный риск для плода применения аспирина. С другой стороны, в нескольких современных исследованиях не выявлено побочных эффектов у новорожденного, включая геморрагические осложнения. В одном из этих исследований 33 беременных, которые были расценены как группа риска по развитию гестоза, были рандомизированы с аспирином группа (n = 17 беременных) или плацебо (n = 16 беременных) при наблюдении в течение 12-недельного срока беременности в двойном слепом исследовании. Пациентки в группе с аспирином в дозе 60 мг/день с начала лечения и до родоразрешения имели большую продолжительность беременности (39 недель против 35 недель гестации, $p < 0,01$) и были родоразрешены плодами с большей массой (2922,0 против 2262,0, $p < 0,05$). Ни у одной пациентки в группе с аспирином не развился гестоз, в то время как у трех из группы плацебо развились осложнения при беременности. В двойном слепом исследовании у 65 беременных с повышенным артериальным давлением во время производства теста с изменением положения тела беременной, начиная с 28–29 недель беременности, были подразделены на две группы: в одной группе был назначен аспирин в дозе 100 мг/день (n = 34) и в другой группе — плацебо (n = 31). У четырех (11,8%) в группе с аспирином пациенток развился гестоз по сравнению с 11 (35,5%) в группе плацебо ($p = 0,024$).

Эффекты у плода и новорожденного и другие, в частности врожденные дефекты, могут включать при применении аспирина при беременности повышение перинатальной смертности, внутриутробной задержки развития плода, врожденной интоксикации салицилатами и угнетение альбумин-связывающей способности крови. Поздние осложнения, в частности

появление желтухи, не были выявлены. В австралийском исследовании было показано, что перинатальная смертность была обусловлена за счет мертворожденных больше, чем за счет неонатальной смертности. Часть мертворожденных была обусловлена причинно с дородовыми кровотечениями, а другая часть с преждевременным закрытием артериального протока у плода. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что закрытие артериального протока было обусловлено угнетением аспирином простагландиновой синтетазы. В более ранних исследованиях было показано, что, возможно, преждевременное закрытие артериального протока причинно было связано с воздействием аспирина. Однако, в больших проспективных американских исследованиях, охватывающих 41337 пациенток, 64% беременных которых периодически использовали аспирин при беременности, не удалось выявить связь, что аспирин приводит к мертворождениям, неонатальной смерти или уменьшению массы плода. Различие между этими данными возможно, обусловлено тем, что это связано с хроническим или перемещающимся использованием высоких доз аспирина в австралийском исследовании. Чрезмерное использование аспирина приводило к склонности к мертворождению в тех случаях, когда уровни салицилатов в крови плода и печени были 25–30 мг/дл и 12 мг/дл соответственно. Врожденная интоксикация салицилатами плода была отмечена в двух наблюдениях, когда применялись высокие дозы аспирина до родоразрешения. Хотя оба новорожденных были оживлены, однако у одного были угнетение симптомов, начиная со 2 дня жизни в виде мышечной гипертонии, возбуждения, болезненного крика и повышения рефлекторной возбудимости ЦНС. Уровень салицилатов в крови новорожденного составил 31 мг/дл. Большинство из этих симптомов градуально убывали в течение свыше 6 недель, а частично умеренная гипертония мышц продолжала персистировать (существовать).

Рассмотрение основ лекарственной терапии необходимо проводить с учетом концепции избирательной токсичности. Врачу необходимо знание основных принципов и механизмов

действия лекарственных препаратов на всех уровнях — от клетки до целого организма (А. Альберт, 1989).

Аспирин, назначаемый в дозах 325–650 мг во время последней недели до родов, может оказать влияние на свертывание крови у новорожденного. В более раннем исследовании Vleeyer, Breckenridge у 3 из 14 новорожденных, матери которых принимали аспирин за неделю до родов, отмечены минимальные геморрагические проявления против 1 из 17 в группе, не принимавших аспирина. Коллаген-вызванная агрегация тромбоцитов отсутствовала в группе с аспирином и, несмотря на минимальные клинические проявления, активность фактора XII была отчетливо угнетена. Выявлена прямая корреляция между активностью фактора XII и интервалом между последней дозой аспирина и временем родоразрешения. Неонатальные пурпурные высыпания, связанные с угнетением функции тромбоцитов, также наблюдались после приема матерью аспирина при доношенной беременности. Салицилаты по сравнению с аспирином создают меньше проблем в плане угнетения функции тромбоцитов. В исследовании за 1982 г. 10 матерей принимали менее чем 1,0 грамм в течение 5 дней до родоразрешения и в родах, и отмечена патологическая кровопотеря в родах и после родов с отчетливым снижением уровня гемоглобина по сравнению с контролем. У одной родильницы потребовалась гемотрансфузия крови. Осложнения в виде кровотечения, геморрагий отмечены у 9 из 10 новорожденных, включая петехии на конечностях, гематурию, кефалогематому, подкожные кровоизлияния и кровоотделение из остатка пуповины. Не выявлено угрожающих для жизни геморрагий, оценки по шкале Апгар или повышение койко-дня, не выявлено кровотечения у 7 матерей новорожденных, когда аспирин принимался за 6–10 дней до срока родоразрешения.

Повышение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных или рожденных с низкой массой тела может иметь место, когда аспирин принимался незадолго до родов. Скрининг компьютерной томографией на наличие внутрижелудочковых кровоизлияний был проведен у 108 новорожденных на 3–7 сутки после рождения. Все ново-

рожденные были на сроках гестации 34 нед и менее с массой 1500,0 или менее. В общем, у 53 новорожденных (49%) развились внутрижелудочковые кровоизлияния, включая 12 (71%) из 17 новорожденных, матери которых получали аспирин. Это различие было статистически достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с 41 (45%), у которых также имелись внутрижелудочковые кровоизлияния, но которые не подвергались воздействию аспирина. Среди потенциально серьезных исходов, однако, надо иметь в виду, что полные дозы аспирина должны использоваться лишь у беременных с опасностью развития преждевременных родов.

Аспирин быстро переходит через плаценту. Когда аспирин назначается незадолго перед родами, высокие его концентрации обнаруживаются у новорожденного, выше, чем у матери. В настоящее время изучена кинетика салицилатов у новорожденного.

Имеются противоречивые сведения о взаимосвязи между приемом аспирина и врожденными аномалиями развития. В нескольких исследованиях прослеживается эта связь. В двух больших ретроспективных исследованиях у 1291 новорожденных с пороками развития отмечено, что их матери чаще принимали аспирин во время беременности, чем в контроле. В ретроспективном исследовании у 599 новорожденных с расщелиной нёба использование аспирина отмечено почти в 3 раза чаще, чем у матерей, принимавших аспирин в I триместре. Однако имеются возражения в том плане, что эти исследования носили ретроспективный характер, что могло повлиять на выводы из этих наблюдений. В трех других сообщениях отмечена тератогенность аспирина у 10 новорожденных локального характера. Однако в каждом из этих случаев другие вещества и факторы имели место.

В исследовании 1985 г. выявлена возможная взаимосвязь между использованием аспирина в ранние сроки беременности и врожденными заболеваниями сердца. В частности, дефект развития перегородки артериального ствола был почти в 2 раза больше, чем в контроле. В раннем исследовании, проводимом «случай-контроль» ретроспективного плана сравнивали взаимосвязь между приемом матерью аспирина и врож-

денными заболеваниями сердца, при этом аспирин был использован у 80 из 390 беременных, новорожденные которых родились с этим пороком развития против 203 из 1254 матерей контрольной группы. 12 из этих новорожденных имели транспозицию больших сосудов и 6 — тетраду Фалло, но связь между веществом и этими дефектами была слабой. Исследование не подтвердило этой взаимосвязи между потреблением аспирина при беременности и врожденными заболеваниями сердца. Короткий обзор этих и других исследователей, исследовавших взаимосвязь между приемом аспирина и врожденными заболеваниями сердца, был опубликован в 1985 г. Из обзора видно, что имеется слишком незначительная связь между приемом аспирина и дефектами развития сердца.

В исследовании, опубликованном в 1989 г., однако, пришли к заключению, что прием аспирина в I триместре беременности не повышает риск врожденных аномалий сердца в связи с другими структурными аномалиями. Интервал включал время главного отрезка развития сердца (т. е. от 5 нед, считая от последнего дня месячных до 9 нед гестации). Данные эпидемиологического анализа по исследованию врожденных аномалий развития, включало 1381 пациенток с любыми структурными дефектами сердца, и было выделено пять подгрупп с избранными дефектами развития сердца: аортальный стеноз (43), коарктация аорты (123), гипоплазия левого желудочка (98), транспозиция больших артерий (210) и транспозиция магистральных артерий (791). Группа сравнения составила 6966 новорожденных с другими пороками развития. Генетические пороки развития типа Даун-синдрома и другие были исключены из исследования, а также матери, которые точно не помнили о приеме аспирина в I триместре беременности или частоту его приема. После установления возможных факторов риска был определен относительный риск развития дефектов в группе принимавших аспирин по сравнению с контролем. Не выявлено связи доза-эффект.

В исследовании, проведенном при помощи Комитета по лекарственным средствам и пищевым продуктам (ФДА) в штате Мичиган, охватывающем 229 101 беременных (1985–1992 гг.), 1709 новорожденных подвергались воздейст-

вию аспирина, матери которых его получали в I триместре беременности. Отмечены у 83 (4,9%) врожденные дефекты против 73 ожидаемых. Кроме того, эти дефекты были подразделены на 6 подгрупп (наблюдаемые/ожидаемые): 19/17 сердечно-сосудистая патология, 2/3 незарращение верхнего нёба, 0/1 spina bifida, 3/5 полидактилия, 1/3 уменьшение длины конечностей и 6/4 — гипоспадия. Эти данные не выявили связь между приемом аспирина и врожденными аномалиями развития.

Совместный перинатальный проект мониторинга 50282 пар мать-ребенок, из которых 14864 использовали аспирин в I триместре беременности, показал, что использование аспирина в любое время процесса беременности отмечено у 32164 (64%) беременных. Это проспективное исследование не выявило тератогенного эффекта аспирина. Однако эти данные не исключают возможности, что чрезмерно большие дозы аспирина могут обладать тератогенным эффектом. В австралийском исследовании у 144 новорожденных, матери которых регулярно принимали аспирин во время беременности, также не выявлено связи между приемом салицилатов и пороками развития плода. Основываясь на этих исследованиях и том факте, что аспирин наиболее часто принимается при беременности, нет возможности определить тератогенный риск салицилатов. Полные дозы аспирина оказывают неблагоприятное воздействие на интеллектуальное развитие ребенка, определяемому по тесту IQ, когда аспирин принимался в первой половине беременности. В лонгитудинальном проспективном исследовании у 192 детей (45,6%) при приеме аспирина матерью в первой половине беременности выявлены существенная и отрицательная связь между приемом аспирина и IQ-тестом и постепенное уменьшение этой взаимосвязи к 4 годам развития ребенка. Существенно отметить, что девочки были более подвержены воздействию аспирина, чем мальчики. Физические параметры развития ребенка (рост, вес, окружность груди и окружность головки) не отличались от группы сравнения.

В схожем исследовании, охватывающем 19226 беременных, по материалам совместного перинатального проекта аспирина в первой половине беременности принимался у 10159 (52,8%) пациенток. В противоположность более раннему исследованию средний интеллектуальный тест развития ребенка (IQ) в возрасте 4 года в группе с аспирином и без составил 98,3 и 96,1 соответственно ($p < 0,0001$). Кроме того, не выявлено взаимосвязи между количеством принятого аспирина и IQ-тестом у ребенка. Исходя из этих данных, не выявлено никакого неблагоприятного эффекта принимаемого матерью аспирина во время беременности на IQ ребенка.

Таким образом, использование аспирина во время беременности, особенно длительно или в перемежающихся высоких дозах, необходимо избегать. Аспирин может оказывать эффект на механизм гемостаза у матери и новорожденного, приводя к повышению риска кровотечений. Высокие дозы аспирина могут быть связаны с повышением перинатальной смертности, внутриутробной задержки развития плода и тератогенного эффекта. Низкие дозы, такие как 80 мг/день, оказывают терапевтический эффект при беременности, осложненной системной красной волчанкой в сочетании с антифосфолипидными антителами. У беременных с риском развития артериальной гипертонии, вызванной беременностью, и преэклампсией и у плодов с внутриутробной задержкой развития низкие дозы аспирина (40–150 мг/день) могут оказать положительное влияние, но в большинстве случаев рекомендуется точно определить соотношение риск : улучшение такой терапии. Применение аспирина незадолго до родов может пролонгировать беременность и роды. Хотя аспирин используется как токолитический агент, серьезные осложнения в виде геморрагий могут иметь место у новорожденных. Преждевременное закрытие артериального протока может проявляться в поздние сроки беременности как результат приема матерью полных доз аспирина. При необходимости получить анальгетический или жаропонижающий эффекты необходимо применять ацетаминофен.

Фактор риска D появляется, если полные дозы аспирина используются в III триместре беременности.

Аспирин и другие салицилаты экскретируются в грудное молоко в низких концентрациях. Салицилат натрия был первым веществом, обнаруженным в грудном молоке в 1935 году. В одном исследовании матери назначили 4 г/день препарата, и не было обнаружено салицилата ни в грудном молоке, ни в сыворотке крови новорожденного, но чувствительность теста была только 50 мкг/мл.

Однократные или повторные дозы показали, что пик уровня салицилата проявляется через 3 ч и колеблется в пределах от 1,1 до 10 мкг/мл. Соотношение грудное молоко : плазма крови составляет 0,03–0,08 через 3 ч от начала приема препарата. Так как салицилаты элиминируются более медленно из молока, чем из плазмы крови, то это соотношение молоко : плазма повышается до 0,34 через 12 ч. Отмечен также пик препарата, наблюдаемый через 9 ч. Только в одном сообщении отмечена токсичность салицилатами у новорожденного за счет материнского молока. В возрасте 16 дней новорожденный женского пола получил тяжелую интоксикацию салицилатами, когда уровень салицилатов в сыворотке крови был равным 24 мг/дл на 3-й день госпитализации в больницу. В молоке и сыворотке крови матери салицилаты не определялись хотя родители отрицали дачу ребенку аспирина или других салицилатов, однако основывались на приведенных выше данных, что ребенок все же мог получить вещество из молока в достаточном количестве.

Неблагоприятных эффектов на функцию тромбоцитов у новорожденных, получающих грудное молоко, матери которых получали аспирин, не выявлено, но имеется потенциальный риск. Американская академия педиатрии рекомендует, что аспирин необходимо использовать в период грудного вскармливания с осторожностью, так как он может оказать потенциально неблагоприятный эффект на новорожденного, находящегося на грудном вскармливании.

6.2. ИНДОМЕТАЦИН (НПВС)

Фактор риска: В

6.2.1. Заключение о риске для плода

Shepard представил 4 экспериментальные работы о влиянии индометацина на репродуктивную функцию мышей и крыс. Отсутствие ребер, аномалии позвоночника и другие дефекты скелета были у плодов мышей, но не выявлено отклонений у крыс, за исключением преждевременного закрытия ductus arteriosus (d.a.) у некоторых плодов. В сообщении за 1990 г. указано, что некоторые НПВС расщепляют нёбо у мышей *in vivo* и *in vitro*. Все эти вещества вызывали различной степени дефекты в виде волчьей пасти, хотя индометацин был связан с наименьшей частотой вызывания волчьей пасти из 5 тестируемых веществ (диклофенак, индометацин, мефенаминовая кислота, напроксен и сулиндак) (Montenegero и др.).

Индометацин переходит к плоду в концентрации, равной у матери. 26 беременным на сроках между 23 и 37 нед беременности, которые были подвергнуты кордоцентезу по различным показаниям давали однократно 50 мг дозу приблизительно за 6 ч до процедуры. Средние уровни индометацина были у матери и плода соответственно 218 и 219 нг/мл со средним соотношением, равным 0,97. Средний уровень в амниотической жидкости составил 21 нг/мл, собранной во время кордоцентеза, и был существенно ниже, чем концентрации у матери и плода. Ни плодовая, ни в амниотической жидкости концентрация не была связана со сроком гестации.

Наблюдение в мед. центре Мичигана у реципиентов 229 101 беременных между 1985 и 1992 гг. показало, что 114 новорожденных получали индометацин в I триместре (сообщение FDA, 1993 — F. Rosa). Семь (6,1%) имели большие дефекты при рождении (5 ожидалось), два из которых были дефекты сердечно-сосудистой системы (один ожидался). Не выявлено аномалий у пяти других с дефектами (волчья пасть, spina bisida, полидактилия, дефект в виде уменьшения длины конечностей, гипоспадии), хотя как специфические признаки

воздействия индометацина могли иметь место. В исследовании «случай-контроль», проведенном в 2001 г. определили риск неблагоприятного исхода беременности с использованием НПВС (Nielsen и др.). Использование НПВС не было связано с врожденными пороками развития, с преждевременными родами или с низкой массой детей, но выявлена положительная связь со спонтанными абортами (см. подробно ибупрофен). Индометацин периодически используется для лечения преждевременных родов. Препарат действует как ингибитор синтеза простагландина и является эффективным токолитиком, включая случаи, резистентные к терапии бета-миметиками. Niebyl дал обзор по этой теме в 1981 г. Ежедневная доза обычно колебалась в пределах от 100 до 200 мг перорально, но использовалось также и ректальное его введение. В большинстве случаев индометацин применялся один или в комбинации с другими токолитиками, был успешен в пролонгировании беременности до сроков, когда отмечалась зрелость легких плода. Более современные обзоры появились по использованию индометацина как токолитического средства в 1992 г. и в 1993 г.. В последнем обзоре пришли к заключению, что ингибитор синтеза простагландинов — индометацин — может быть только эффективным в качестве токолитика.

В сообщении за 1986 г., 48 новорожденных антенатально подвергались воздействию индометацина как токолитика у матери по сравнению с двумя контрольными группами: а) 43 новорожденных подвергались воздействию другими токолитиками и в) 46 новорожденных, матери которых не получали токолитики. Индометацин-леченные беременные получали одну или две дозы 150 мг перорально на протяжении свыше 24 ч — все на сроках гестации до 34 нед беременности. Не выявлено существенных различий между группами в оценке детей по шкале Апгар, веса при рождении или гестационного срока в момент рождения. Схожие, не отличающиеся различия были получены в количестве неонатальных осложнений, таких как гипокальциемия, гипогликемия, РДС, необходимость лечения под положительным давлени-

ем, пневмоторакс, сепсис, обменных трансфузий из-за гипербилирубинемии, врожденных аномалий или смертность (Niebyl, Witter).

В исследовании, проведенном в 1989 г., сравнили эффективность индометацина, который назначали ректально в виде свечей с последующим назначением по 25 мг внутрь каждые 4 ч в течение 48 ч с в/в введением ритодрина у 106 беременных с ПР и с целым плодным пузырем на сроках беременности 32 нед и менее. 52 беременные получали индометацин и 54 получали ритодрин. У 13 (24%) в группе с ритодрином неблагоприятные побочные реакции, тяжесть их требовала прекращения введения ритодрина и изменения в сторону сульфата магния: сердечные аритмии ($n = 1$), боли за грудиной (2), тахикардия (3) и гипотензия (7) (Sureau, Piovani). Ни у одной беременной, леченной индометацином, не развилось непереносимости ($p < 0,01$). Исходы беременности были схожими, несмотря на то, что родоразрешение наступило в процессе лечения или без него. Среди родоразрешенных на протяжении 48 ч с начала терапии средний уровень глюкозы с ритодрином (9) был у новорожденных существенно выше по сравнению с группой новорожденных с индометацином (8), 198 против 80 мг/дл ($p < 0,05$) соответственно. Не было случаев преждевременного закрытия артериального протока (d.a.) или легочной гипертензии. Уменьшение объема амниотической жидкости было отмечено у 3 (5,6%) в группе с ритодрином и у 6 (11,5%) при лечении индометацином. Себестоимость лечения индометацином была в 17 раз меньше по сравнению с ритодрином.

Токолитические эффекты индометацина и сульфата магния были сравнены у рожениц в родах на сроках меньше 32 нед. 49 беременных получали индометацин — 100 мг ректально с последующим назначением по 25 мг каждые 4 ч в течение 48 ч, в то время как 52 беременным вводился в/в сульфат магния. Беременным, которые отвечали на начальное лечение, затем режим дозирования был изменен на пероральное применение тербуталина. Все беременные получали бетаметазон и витамин К, и ряд беременных получали фенобарбитал

в/в как профилактика развития болезни гиалиновых мембран и неонатальных внутричерепных кровоизлияний. Оба препарата — индометацин и сульфат магния — были эффективны в пролонгировании беременности более чем на 48 ч; у 90% против 85% беременных соответственно, а комбинация с тербуталином в случаях пролонгирования беременности 22,9 против 22,7 дня соответственно (Morales, Madnav, 1993). Функция почек родоразрешенных в течение 48 ч с момента начал терапии (индометацин-5), сульфат магния (8) с измерением в крови креатинина, азота, мочевины крови и экскреция мочи в течение двух первых дней после рождения была статистически сходна в обеих группах. Другие неонатальные исходы, включая частоту РДС внутрижелудочковых кровоизлияний (все степени) и в/ж геморрагий (3–4 степени), были также схожи.

Токолитическая терапия была прекращена у 8 (15%) матерей, леченных сульфатом магния из-за побочных реакций у матери и ни в одном случае с индометацином ($p < 0,05$).

Осложнения, связанные с применением индометацина во время беременности, могут включать преждевременное закрытие ductus arteriosus (d.a.), что может привести к развитию первичной легочной гипертензии у новорожденных и, в тяжелых случаях, к смерти новорожденного. Сужение d.a. зависит от срока гестации плода, начиная как самый ранний — с 27 нед и отчетливо повышаясь на сроках 27–32 нед и проявляется схожую частоту как при одноплодной беременности, так и при многоплодной беременности. В дальнейшем констрикция d.a. уже не зависит от уровня концентрации индометацина в сыворотке крови плода. Первичная легочная гипертензия зависит у новорожденных от особенностей шунтирования кровотока от правого желудочка в легочные сосуды, т. е. когда d.a. бывает узким. Это есть результат легочной артериальной гипертрофии. Персистирующая плодовая циркуляция проявляется после рождения вторично к легочной гипертензии с шунтированием крови через овальное окно, прохождения через легкие и еще открытый d.a., что в конечном счете приводит с результирующей — к трудностям адекватной оксигена-

ции новорожденного (Moise и др., 1988; Van Den Veyver и др., 1993).

Используя плодovou эхокардиографию, ряд исследователей описали побочные эффекты индометацина при изучении у 13 беременных (14 плодов — 1 двойня) между сроками беременности 26,5 и 31 нед беременности (45). Беременные принимали индометацин в дозе 100–150 мг перорально/день. Сужения артериального протока отмечены у 7 из 14 плодов через 9,5–25,5 часа после первой дозы препарата, и это не коррелировалось со сроком беременности или уровнем индометацина в сыворотке крови у матери. В двух других случаях, не включенных в настоящую серию, сужение артериального протока не проявлялось до нескольких недель после начала терапии. Трикуспидальная регургитация наблюдалась у 3 плодов с d.a. Этот дефект был причинно обусловлен констрикцией d.a., что привело к повышению давления в правом желудочке и затруднениям оттока крови, вызванного умеренной эндокардиальной ишемией с дисфункцией папиллярных мышц. Все случаи констрикции d.a., включая 2 из 3 с трикуспидальной регургитацией, разрешились на протяжении 24 ч после прекращения назначения индометацина. Третий случай трикуспидальной регургитации возвратился к норме через 40 ч после разрешения сужения артериального протока. Не было выявлено случаев персистирующего плодового кровообращения у 11 изученных новорожденных. Имеется ряд вопросов в отношении адекватности используемой методики, и эти результаты могли быть следствием истинной рефлекторной констрикции d.a. Эти данные, кроме того, базировались на экспериментальных у человека находках (Moise и др., 1988; Ovadia, 1988).

В сообщении за 1987 г. описывается пациентка, которая с ПР была пролечена в течение 29 дней на сроках 27 и 32 нед гестации с общей дозой индометацина 6,2 г (Atad и др.). Беременная родоразрешилась плодом женского пола, который имел открытый d.a., который продолжал существовать в течение 4 недель. Мацерированные плоды из двойни были родоразрешены в это же самое время, но, следует полагать, что они погибли антенатально, еще до начала лечения.

Применение индометацина матерью вызывает у плода уменьшение экскреции мочи. Тяжелое маловодие, присутствие мекония, констрикция д.а. и смерть были отмечены у трех плодов, леченных ПР на сроках 32–33 нед гестации, матери которых получали сохраняющую терапию. Дозы индометацина были 100 мг (1 случай) и 400 мг (2 случая) на протяжении первых 24 ч лечения с последующим назначением 100 мг/день в течение 2–5 дней. Два из плодов были мертворожденные, и третий плод умер в течение 3-х часов после рождения. Второе сообщение приводит описание беременной с ПР на сроке 24 нед гестации, которую начали лечить в/в введением ритодрина и индометацина, 300 мг/день в течение 8 нед. Уменьшение объема амниотической жидкости отмечено в 28 нед (после 4 недель терапии), а тяжелое маловодие отмечено спустя 4 недели. Наполнение мочевого пузыря плода не визуализировалось в это время. Новорожденный, который начал погибать спустя 47 ч после рождения, имел характерный вид лица, т. н. синдром Поттера (т. е. результат (последствие) маловодия), а на аутопсии выявлен нормальный мочеполовой тракт с нормальными почками. Оба желудочка сердца были гипертрофированы, а в легких не выявлено отчетливо легочной гипертензии.

В исследовании 1987 г., включавшего 8 пациенток с многоводием и преждевременными родами (ПР с наличием маточных сокращений), индометацин, назначаемый перорально в виде таблеток или вагинальных суппозиториях в дозе 2,2–3,0 мг/кг/день, привел к уменьшению клиники ПР. Четыре пациентки имели сахарный диабет. Срок беременности, при котором было начато лечение, колебался между 21,5 и 34 нед гестации. Длительность терапии, которая была прекращена между 34 и 38 нед беременности, колебалась от 2 до 11 нед беременности. Средний срок гестации в момент родов составил 38,6 нед, и не было ни одного случая рождения недоношенного плода. Все новорожденные были нормальными в момент рождения и при последующем наблюдении в течение 2–6 мес. В дополнение необходимо отметить, что помимо уменьшения экскреции мочи плодом индометацин, надо по-

лагать, минимизировал количество жидкости, образуемой амнионом и хорионом (Cabrol и др.).

Описан один случай у 33-летней беременной, у которой был низкий уровень в сыворотке крови α -фетопротеина на сроке 16 нед, а также симптоматическое многоводие и ПР на сроке 26 нед гестации, которую начали лечить индометацином — 25 мг перорально каждые 4 часа, после терапевтического воздействия было устранено 3000 мл жидкости. Во время 9-недельной терапии периодически проводилась плодовая эхокардиография и было установлено, что d.a. оставался открытым. Экскреция мочи у плода существенно снижалась (< 50%) при УЗИ. Терапия была прекращена в 35 нед, и спустя неделю беременная была родоразрешена плодом женского пола массой 2280,0 г. Хромосомный анализ амниотической жидкости в 26 нед и новорожденного после рождения установил 46 хромосом с дополнительным маркером в виде кольцевой хромосомы. Не выявлено структурных изменений у новорожденного, который развивался нормально на протяжении 3-х месяцев наблюдения в периоде новорожденности.

У двух беременных, при лечении ПР, индометацин-вызванное маловодие отмечено через 1 нед и 3,5 нед после начала терапии. Лечение было продолжено в течение 3 недель у одной пациентки и в течение 8 нед у другой пациентки, далее терапия была прекращена в 31 нед и 32 нед гестации, соответственно. На протяжении недели после прекращения лечения индометацином объем АЖ возвратился к норме у обеих пациенток. УЗИ показало, что у обоих плодов имело место регулярное наполнение мочевого пузыря. Новорожденные, родоразрешенные спустя 3–4 нед после лечения индометацином, были с нормальной экскрецией мочи. Ни преждевременного закрытия d.a., ни легочной гипертензии не было выявлено (De Wit, Van Mouric, 1988).

Другой случай с обратимым индометацин-вызванным маловодием был сообщен в 1989 Yoldenberg и др. Беременная лечилась на сроках от 20 до 28 нед гестации индометацином в дозе 100–200 мг/день в сочетании с другими токолитическими препаратами, применяемыми для лечения ПР. Спустя 10 дней лечение индометацином было прекращено, объем амниотиче-

ской жидкости стал нормальным. Беременная в конечном счете была родоразрешена плодом женского пола в 36 нед гестации массой 2905 г. Развитие на протяжении первого года жизни было нормальным.

Эффект токолитической терапии на объем амниотической жидкости был исследован в 1989 г. у 27 беременных в этом исследовании, 13 беременных получали только индометацин (9) или индометацин в комбинации с ритодрином (2), тербуталином (1) или сульфатом магния (1). Дозы индометацина колебались от 100 до 200 мг/день с длительностью лечения 15,3 дня (с колебаниями от 5 до 44 дней). Четверо других пациентов лечились ибупрофеном (НПВС). 14 из 17 беременных (82,3%) имели снижение объема амниотической жидкости до нижней границы нормы или имели маловодие по сравнению с 10 женщинами, которые не имели изменений объема амниотической жидкости при лечении бета-адреномиметиками (тербуталин, ритодрин) или сульфатом магния ($p < 0,001$). Среднее время, необходимое для восстановления первоначального объема амниотической жидкости после прекращения лечения НПВС, составило 4,4 дня. У одной женщины при УЗИ объем амниотической жидкости оставался на нижней границе нормы (Hickok и др.).

В исследовании, опубликованном в 1988 г., при лечении индометацином преждевременных родов у 8 беременных на сроках 27–32 нед в дозе 100–150 мг/день индометацина экскреция мочи снижалась у плода со среднего объема до лечения, равного 11,2 мл/ до 2,2 мл/ч в течение первых 5 ч, затем стабилизировалась в объеме 1,8 мл/ч через 12 и 24 ч. Средняя экскреция мочи через 24 ч после прекращения лечения составила 13,5 мл/ч (Kirshon и др.). Не выявлено корреляции между концентрацией индометацина в сыворотке крови у матери и почасовом выделении мочи у плода. У трех (из 4) плодов, леченных индометацином с интервалом каждые 4 ч, имели констрикцию артериального протока в течение 24 часов и который отчетливо устранялся после прекращения терапии НПВС. Все новорожденные имели нормальную функцию почек в неонатальном периоде.

Побочные эффекты у плода, описанные во время лечения индометацином преждевременных родов в современных исследованиях, включают первичную легочную гипертензию (4 случая), сужение артериального протока с или без трикуспидальной регургитации, и существенно повышалась частота по сравнению с контролем у новорожденных, родоразрешенных на сроках менее 30 нед гестации внутричерепных кровоизлияний, некротирующего энтероколита и открытого артериального протока, требующего его лигирования. Возможное взаимодействие между злоупотреблением кокаина и индометацина в результате вызывает анурию у плода, генерализованный массивный отек и неонатальные желудочно-кишечные кровотечения, о которых также имеются сообщения (Norton и др., 1993; Carlan и др., 1991).

Имеется ряд сообщений о применении индометацина при лечении симптоматического многоводия при одноплодной и многоплодной беременности (68–79), включая обзор по этой теме за 1991 г. Индометацин-вызванное сужение артериального протока и трикуспидальную регургитацию, что отмечено в ряде приведенных наблюдений. В одном сообщении индометацин был применен для лечения многоводия и синдрома плод-плодовой трансфузии при двойне. У одного плода отмечена олигурия (0,5 мл/кг/час), а у другого отмечена анурия, потребовавшая перитонеального диализа. Авторы предположили, что почечная недостаточность у обоих новорожденных была вторичной за счет индометацина. Унилатеральный плевральный выпот развился у одного плода из двойни после 28-дневной терапии индометацином многоводия, возможно, из-за сужения артериального протока. Полное устранение этих симптомов наступило через 48 ч после прекращения назначения препарата (Moise, 1991; Murroy и др., 1993).

В 1989 г. появилось сообщение, в котором у двух беременных из-за возможного взаимодействия между индометацином и β -блокаторами в результате развилась тяжелая гипертензия у матери. У одной пациентки с лабильной артериальной гипертензией в течение 6 лет в анамнезе, начиная с 30 нед беременности, осуществлялся тщательный контроль ее артериального давления. Пациентка принимала пропранолол в дозе 80 мг/день с хорошим эффектом. Индометацин был применен на сроке

беременности 32 нед, так как появились преждевременные маточные сокращения. Начальная доза индометацина составила 200 мг и была введена ректально с последующим назначением поддерживающей дозы 25 мг/день внутрь. На 4-й день терапии пациентка ощутила выраженные изменения артериального давления, когда АД поднялось с 135/85 мм рт. ст. до 240/140 мм рт. ст. с кардиотокографическими признаками дистресса плода. Беременная была родоразрешена операцией кесарева сечения с тяжелой формой внутриутробной задержки развития плода, и новорожденный спустя 72 ч умер. У другой пациентки на сроках 31 нед гестации развилась преэклампсия. Она лечилась пиндололом в дозе 15 мг/день внутрь с хорошим эффектом в плане нормализации артериального давления. Спустя две недели было начато лечение индометацином, как и в первом случае, по поводу преждевременных родов. На 5-й день терапии артериальное давление резко повысилось до величин 230/130 мм рт. ст. В связи с очевидными признаками дистресса плода была произведена операция кесарева сечения с извлечением недоношенного новорожденного. Было высказано предположение, что механизм НПВС-вызванной гипертензии может быть связан с угнетением синтеза простагландинов в сосудах почек. На основании этой теории автор рекомендует избегать назначения что всех схожих веществ у беременных с преэклампсией. Хотя механизм остается неясным, в одном исследовании при анализе нескольких случаев высказывается предположение, что индометацин может угнетать эффекты β -адреноблокаторов как антигипертензивных средств.

Тяжелые осложнения после применения индометацина при беременности были отмечены у трех недоношенных новорожденных. Три матери получали индометацин в дозе 200–300 мг/день в течение 4 недель, трех дней и двух дней соответственно (Van Haesebrouck и др., 1988).

Осложнения у новорожденных включали отек и олигурическую почечную недостаточность (0,5 мл/кг/ч), длящуюся в течение 1–2 сут, желудочно-кишечное кровотечение на 4-й и 6-й день (2 новорожденных), подкожные кровоподтеки, внутрижелудочковое кровоизлияние (1 новорожденный), отсутствие агрегации тромбоцитов (2 новорожденных; не определяе-

мые у третьего новорожденного) и перфорацию тонкого кишечника в дистальных отделах. Авторы все эти изменения приписывают применению индометацина, так как имели место отсутствие предрасполагающих факторов, потеря диагностических признаков для некротизирующего энтероколита и схожесть признаков у всех трех новорожденных.

В одном случае описана фокомелия с агенезией пениса, но взаимосвязь между этим пороком и приемом индометацина не ясна.

Угнетение агрегации тромбоцитов может приводить к послеродовым кровотечениям, которые отмечены у 3 из 16 беременных, получавших свечи с индометацином в дозе 100 мг во время срочных родов (Reiss и др., 1976).

В заключение необходимо отметить, что применение индометацина как токолитического агента во второй половине беременности может приводить к сужению артериального протока плода с/без трикуспидальной регургитации. Эти эффекты обычно являются преходящими и восстанавливаются, если терапия НПВС прекращается в адекватное время до родоразрешения. Преждевременное закрытие артериального протока у плода может приводить к возникновению первичной легочной гипертензии у новорожденного, которое в тяжелых случаях может оказаться фатальным. Уменьшение экскреции мочи у плода может иметь место, когда индометацин вводится матери. Назначение индометацина может иметь терапевтическое значение в случаях симптоматического многоводия, но осложнения такой терапии могут оказаться тяжелыми. Олигурическая почечная недостаточность, кровоизлияния и перфорация кишечника отмечены у недоношенных новорожденных, которые получали НПВС непосредственно перед родоразрешением.

Использование индометацина с натигипертензивными средствами, особенно с β -адреноблокаторами, связано с появлением тяжелой артериальной гипертензии у матери и как результат этого повышения АД — появления дистресса плода. Короткие курсы приема индометацина в течение 24–48 ч и принятие во внимание временного интервала, по крайней мере 24 часа или более между приемом последней дозы и родоразрешением, должно предохранять от осложнений этой те-

рапии у новорожденных. Использование минимальных эффективных доз в начале терапии, хотя уровни у матери в сыворотке крови индометацина, которые являются эффективными для токолиза, еще не определены и, по крайней мере, одно осложнение — сужение артериального протока не зависит от уровня вещества в сыворотке крови у плода. Ограничение приема индометацина с учетом срока гестации, в частности, между 24 и 32 нед беременности, когда терапия преждевременных родов наиболее является подходящей, приводит к наименьшей частоте осложнений, хотя высокая частота осложнений у новорожденных отмечается, когда роды наступают до 30 нед срока гестации. Использование индометацина по другим показаниям, таким как анальгезия или противовоспалительное средство, не изучено при беременности и должно применяться с предосторожностями с учетом эффектов, описанных выше. Более того, женщины должны задуматься о том, чтобы не принимать ингибиторы синтеза простагландинов, включая индометацин, так как имеются находки на различных экспериментальных моделях у животных, которые показывают, что эти вещества могут оказывать блокирующее воздействие на имплантацию бластоцисты.

Кроме того фактор риска D проявляется, если препарат используется свыше чем 48 ч или после 34 нед гестации или непосредственно перед родами.

Индометацин применяют для фармакологического закрытия открытого артериального протока у детей с застойной сердечной недостаточностью в результате сброса крови слева направо. Исследования подтверждают, что раннее профилактическое назначение препарата снижает риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний, но только в одном исследовании оценивали длительные последствия такого профилактического назначения.

Обычно индометацин хорошо всасывается при приеме внутрь, но всасывание препарата у новорожденных иногда непредсказуемо. Период полужизни препарата в неонатальном периоде имеет широкие колебания, составляя в среднем 16 ч (почти в 7 раз больше, чем у взрослых). Индометацин проникает через плаценту и выводится почками. Нет указаний на тератогенность препарата. Индометацин может эффективно

предотвращать преждевременное наступление родов (25 мг внутрь каждые 6 ч после нагрузочной пробы, составляющей 50 мг), но использование его с этой целью не рекомендуется из-за описанных у плода и новорожденного осложнений (включая обратимое закрытие артериального протока, некротический энтероколит и перфорации кишечника). Такая же доза может применяться для лечения многоводия. Кормление грудью не противопоказано при приеме препарата, так как индометацин мало проникает в грудное молоко.

6.2.2. Фармакология у новорожденного

Индометацин был впервые экспериментально использован для закрытия артериального протока в 1976 г. Сейчас признано, что он имеет установленную ценность в лечении симптоматического персистирующего артериального протока, особенно при назначении в первые 2 нед после рождения и обычно снижает выраженность симптомов даже при неполном закрытии протока. Длительное введение его в небольших дозах более эффективно и сопровождается меньшими побочными эффектами, чем обычно применяемый короткий курс высоких доз препарата. Соотношение левого предсердия к аорте 1,5 и более при ультразвуковом исследовании, проведенном позднее 2-го дня жизни, подтверждает гемодинамически значимый артериальный проток. В 10 исследованиях, включающих в совокупности 1200 детей, было показано, что раннее профилактическое введение индометацина снижает риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний и также снижает мозговой и кишечный кровоток (даже при медленном введении). Для подтверждения, что профилактическое введение индометацина более ценно, нежели опасно, необходимы дальнейшие исследования с обязательной оценкой длительных последствий терапии. Исследуется в настоящее время также применение ибупрофена.

Тяжелые нарушения коагуляции рассматриваются как противопоказания к назначению индометацина у новорожденных, так как препарат влияет на функцию тромбоцитов.

К противопоказаниям относится также некротизирующий энтероколит, но не желтуха. При использовании рекомендованных в данном руководстве доз снижение отделения мочи временно. Наиболее опасным осложнением является фокальная ишемическая перфорация кишечника, наиболее часто встречающееся желудочно-кишечное кровотечение (даже при внутривенном введении препарата) возможно из-за обратного соотношения между местным образованием простагландина и секрецией желудочной кислоты.

Лечение. Раннее профилактическое назначение. Находящимся на ИВЛ новорожденным с гестационным возрастом менее 32 нед вводится три дозы индометацина по 100 мкг/кг внутривенно с 24-часовым интервалом. Лечение должно быть начато максимально рано после рождения.

Установленный симптоматический открытый артериальный проток. Нагрузочная доза, 200 мкг/кг, вводится внутривенно однократно с последующим введением 5 доз по 100 мкг/кг внутривенно или внутрь с 24-часовым интервалом. При неэффективности или повторном открытии протока проводится второй курс лечения.

Препарат выпускают в ампулах по 1 мл, разводят непосредственно перед введением 2 мл стерильной воды для инъекций (полученный раствор содержит 500 мкг/мл).

Заключение о грудном вскармливании.

Индометацин экскретируется в грудное молоко человека. Хотя в ранних исследованиях предполагали, что его уровень в молоке был схожим с уровнем в плазме крови матери, исследования, опубликованные в 1991 г. показали среднее молоко : плазма отношение, равное 0,37 у 7 из 16 женщин при дозе 75–300 мг/день (89). У других 9 женщин выявлены неизмеряемые уровни препарата в молоке и плазме крови. Исследования показали, что в среднем при условии 100% абсорбции эти колебания составляют от 0,07% до 0,98% (медиана = 0,18%) массы к материнской дозе (89). Один случай опубликован о возможном повреждающем действии индометацина на новорожденного в процессе грудного вскармливания (Eeg-Olofsson и др.; Lebedevs и др.). Хотя причинной связи между этими наблюдениями остаются открытыми. Американская академия

педиатрии отметила о возможности применения индометацина в процессе грудного вскармливания (1994).

Лечение индометацином при угрожающем самопроизвольном аборте проверялось в одном небольшом клиническом исследовании, при этом никакого влияния на частоту абортов не выявлено.

6.3. ИБУПРОФЕН (НПВС, фактор риска В_М)

Ибупрофен является НПВС и является подклассом пропиононовой кислоты, как и другие пять НПВС (фенопрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен и оксапрозин).

Не выявлено отклонений в репродуктивной системе, в частности развития аномалий у крыс и кроликов при применении в дозах слегка меньше, чем максимальные клинические дозы.

Нет сообщений с указаниями связи использования ибупрофена с врожденными дефектами. Информация от производителя указывает на применение ибупрофена у 50 беременных, при этом 7 случаев рассматривались ретроспективно и 43 — проспективно. Результаты ретроспективного анализа включали одну смерть плода неясной этиологии без отклонений в развитии плода, отмеченного в третьем триместре беременности, и один спонтанный аборт без отклонений в развитии плода. У пяти новорожденных имели место дефекты развития, включая анэнцефалию при применении ибупрофена в первом триместре в сочетании с бенедиктином для лечения судорог, один случай церебрального паралича (плод подвергался также воздействию и другими лекарствами). Причинная взаимосвязь между лекарствами и врожденными аномалиями плода подвергается сомнению. В проспективном исследовании у 23 плодов были нормальные исходы, один новорожденный был мертворожденным, и в одном случае отмечен спонтанный аборт, в обоих случаях без врожденных дефектов развития. Семь беременностей были закончены досрочно, у трех исходы беременности неизвестны, и у 8 беременность прогрессирующая.

ла к моменту публикации. В мичиганском исследовании среди 229101 беременных между 1985 и 1992 гг. 3178 беременных получали ибупрофен в первом триместре беременности (G. Rosa, 1993). Из общего количества 43 (4,5%) отмечены пороки развития (129 ожидалось). Эти врожденные аномалии были подразделены на 6 категорий (наблюдаемые/ожидаемые) — 33/30 пороки развития сердечно-сосудистой системы, 7/5 дефекты полости рта, 3/2 спинномозговая грыжа, 11/9 — полидактилия, 5/5 дефекты в виде уменьшения конечностей и 4/8 — гипоспадия. Эти данные не подтверждают взаимосвязь между лекарством и врожденными аномалиями развития.

Комбинированные популяционные исследования, основанные на когортных исследованиях и исследованиях случай-контроль, определили риск неблагоприятных исходов беременности при использовании НПВС. Эти исследования были проведены в Дании между 1991 и 1998 гг. Только беременные, которые получали НПВС в дозах 400 мг или 600 мг ибупрофена, были расценены как дозы, эквивалентные 200 мг ибупрофена. Когортные исследования включали 1462 беременных, которые получали НПВС в интервале от 30 дней до оплодотворения (зачатия) и до рождения плода и группу 17259 беременных, которые не получали никаких лекарств во время беременности. В обеих группах в исследование были включены беременные, у которых беременность продолжалась свыше 28 нед. Таким образом, 1106 женщин (76%) получали НПВС между 30 днями до зачатия и в конце первого триместра беременности. Преобладающими врожденными пороками развития у новорожденных этих групп были (46 или 4,2%, 95% доверительный интервал (CI) составил 3,0–5,0% против /564,3, 3%, 95% CI 3,0–3,5% соответственно; а отношение шансов составило 1,27/95% CI 0,93–1,75). Из общего количества 997 беременных, получавших НПВС во II и III триместрах беременности, в этой группе отношение шансов для преждевременных родов было 1,05 (95% CI 0,80–1,39) и низкой массы новорожденных (исключая преждевременные роды) 0,79 (95% CI 0,45–1,38). Установление данных для индометацина (препарат выбора в Дании) не влиял на результаты. Не выявлено

специфических групп дефектов развития плода и дозозависимой взаимосвязи неблагоприятных исходов беременности. Основываясь на этих данных, авторы приходят к выводу, что НПВС не связаны с неблагоприятными исходами беременности.

В группе случай-контроль сравнили 4268 беременных с НПВС и контроль — 29750 живорожденных, 318 из которых получали НПВС в I триместре беременности (Nielsen и др., 2001).

Использование ибупрофена как токолитического средства связано с уменьшением объема амниотической жидкости. У 14 (82,3%) из 17 отмечено снижение объема амниотической жидкости. Из 17 беременных ибупрофен 1200–2400 мг/день получали только 3 пациентки и комбинацию с ритодрином в одном случае, а 13 беременных лечились только одним индометацином. У одной беременной, которая получала ибупрофен в течение 44 дней, имело место возвращение объема амниотической жидкости к нормальным величинам после прекращения лечения (время возврата к норме не является специфическим).

Ибупрофен в дозе 600 мг каждые 6 часов был использован как токолитик у беременной с тройней на сроке приблизительно 26 нед гестации. Тербуталин и сульфат магния комбинировались в различные сроки беременности при токолизе. Маловодие определялось в каждом плодном пузыре путем УЗИ на 20-й день терапии (карманы < 1 см), и тогда терапия ибупрофеном прекращалась. Терапия возобновлялась спустя 5 дней, когда был отмечен нормальный объем амниотической жидкости, и когда снова отмечено многоводие через 4 дня лечения ибупрофеном, терапия снова прекращалась. Токолиз поддерживался также тербуталином, и нормальный объем амниотической жидкости наблюдался через 5 дней повторного курса лечения ибупрофеном. Тройня была родоразрешена на сроке 35 нед беременности, но не приводятся детали о состоянии новорожденных (Wiggins и др., 1990).

В абстракте 1992 г. описываются результаты лечения ибупрофеном в дозах 1200–2400 мг/день как токолитического ве-

шества у 52 беременных (61 плод) до 32 нед беременности. Объем амниотической жидкости оценивался каждые 1–2 недели. Не наблюдалось случаев истинного маловодия, хотя в 3 наблюдениях отмечен на нижней границе нормы объем амниотической жидкости, который сам устранялся после прекращения приема ибупрофена. Периодическая доплеровская эхокардиография во время терапии показывала недозависимое умеренное сужение артериального протока у 4 (6,6%) плодов. У 3 плодов сужение артериального протока наблюдалось на протяжении первой недели лечения ибупрофеном. Нормальная эхокардиограмма отмечена у всех 4 плодов на протяжении лечения на первой неделе ибупрофеном. Сужение артериального протока в матке у плодов связано с использованием ингибиторов синтеза простагландина во время беременности (см. также индометацин). Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных может проявляться, если эти вещества используются в III триместре беременности. Эти вещества также показывают способность пролонгировать беременность и угнетать родовую деятельность как у человека, так и у животных. Беременным рекомендуют не использовать эти вещества — ингибиторы синтеза простагландинов, включая ибупрофен, так как исследования показывают на различных экспериментальных моделях у животных, что эти вещества блокируют имплантацию blastocysts. Более того, отмечено, что НПВС могут быть причиной вызывания спонтанных абортов. Фактор риска D появляется, если используется в III триместре беременности или непосредственно перед родами (Hennessy и др., 1992).

При грудном вскармливании показано, что ибупрофен экскретируется в грудное молоко. В двух исследованиях были неопределяемые концентрации вещества, а в третьем исследовании использовали более чувствительные биохимические методы (нижняя граница чувствительности 2,5 нг/мл), что позволило количественно определить ибупрофен в молоке. У 12 пациенток, принимавших 400 мг ибупрофена каждые 6 ч в течение 24 ч, удалось определить 1 мкг/мл. Во втором сообщении беременные, которые получали по 400 мг ибупрофена два

раза в день в течение 3 недель, уровни до и через 8 ч после назначения ибупрофена были менее чем 0,5 мкг/мл (Walter, Dilger, 1997).

Третье исследование включало лактирующих женщин, которые подвергались максиларному хирургическому вмешательству на гайморовой пазухе. После вмешательства они принимали ибупрофен по 400 мг шесть раз свыше 42,5 часа интервалов для лечения послеоперационных болей. Было взято десять образцов грудного молока за это время. Ибупрофен определялся в концентрации 13 нг/мл спустя 30 мин после приема первой дозы. Максимальная концентрация — 181 нг/мл — была обнаружена через 20,5 ч после первой дозы (приблизительно через 5 ч после третьей дозы). Хотя новорожденные не кормились, вес у них поднимался 0,0008% материнской дозы. Американская академия педиатрии рассматривает ибупрофен совместимым с грудным вскармливанием (1994).

Ибупрофен в современной терапии в неонатологии используют как альтернативу индометацину при лечении новорожденных с открытым артериальным протоком.

Как известно, аспирин (ацетилсалициловая кислота) — наиболее широко известное нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), но в настоящее время выпускается большое количество препаратов со схожими свойствами. При применении ибупрофена отмечается меньшее количество побочных эффектов. Ибупрофен был запатентован в 1964 г. Он хорошо всасывается при приеме внутрь и, частично метаболизируясь, выделяется почками. Период полужизни препарата при рождении колеблется в широких пределах и часто более чем в 15 раз превосходит таковой у взрослых пациентов (90 мин).

Производители, как правило, неохотно рекомендуют использование ибупрофена (как и других НПВС) во время беременности. Сообщений о тератогенности препаратов этой группы у человека нет, хотя все они проникают через плаценту. Информация о синтезированных в последнее время препаратах ограничена. Все препараты этой группы в некоторой степени подавляют синтез простагландинов. Таким образом, имеется как минимум теоретический риск того, что их назна-

чение в высоких дозах во время беременности может способствовать антенатальному закрытию артериального протока у плода и продлить или задержать наступление родов. В очень малых количествах препарат обнаруживается в грудном молоке, но концентрация их настолько мала, что возможность неблагоприятного влияния на ребенка минимальна.

Индометацин, также относящийся к группе НПВС, в течение многих лет применяют для ускорения постнатального закрытия артериального протока у недоношенных детей из-за своего свойства подавлять синтез простагландина. Однако существуют свидетельства того, что использование индометацина приводит к снижению мозгового кровотока (действие, которого не оказывают другие НПВС). По этим причинам ибупрофен в настоящее время используют в небольших исследованиях как альтернативу индометацину для профилактики (при рождении) открытого артериального протока или для закрытия диагностированного открытого артериального протока. В рекомендуемых дозах ибупрофен, как минимум, также эффективен, как индометацин, и не имеет достоверного влияния на функцию почек, хотя его применение сопровождается транзиторным снижением выделения натрия. Для определения частоты развития желудочно-кишечных побочных эффектов при применении ибупрофена необходимы дальнейшие исследования.

Лечение открытого артериального протока: 10 мг/кг ибупрофена внутривенно с последующим введением 5 мг/кг через 24 и 48 ч.

6.4. НАПРОКЕСН (НПВС, фактор риска В_м)

Препарат относится к НПВС в том же классе пропионоиковой кислоты, как и пять других НПВС (фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен и оксапрозин). Эти вещества угнетают роды и пролонгируют продолжительность беременности (Fuchs, 1976).

При увеличении доз в 0,23–0,28 раз и при воздействии этих доз не выявлено отчетливого влияния на фертильность или опасность для плода у животных (мышей, крыс и кроли-

ков). В 1990 г. появилось сообщение об эффекте некоторых НПВС на расщелину нёба у мышей *in vivo* и *in vitro* (Montenegro и др.). Эти вещества, включая напроксен, могли вызывать расщелину нёба. Учитывая относительно низкий молекулярный вес (около 230), напроксен легко проникает через плаценту в кровообращение плода. При приеме матерью напроксена в дозе 250 мг каждые 8 ч — всего четыре дозы, уровень препарата в крови пуповины у двойни через 5 ч после последней дозы составил 59,5 и 68 мкг/мл. В известном Мичиганском исследовании, охватывающем 229101 беременных, 1448 беременных получали напроксен в I триместре беременности (сообщение FDA, 1993). Общее количество — 70 (4,8%) больших врожденных дефектов развития было отмечено против 62 ожидаемых. Все случаи подразделены были на 6 категорий: наблюдаемые/ожидаемые. Установлено, что было выявлено 14/14 дефектов со стороны сердечно-сосудистой системы, 2/2 незарашение нёба, 0/1 *spina bifida*, 3/4 полидактилия, 2/2 уменьшение длины конечностей и 3/3 гипоспадия. Эти данные не подтверждают взаимосвязь между напроксеном и врожденными аномалиями развития.

Комбинированные исследования, проведенные в 2001 г., т. н. когортные исследования и случай-контроль, определяли риск развития неблагоприятного исхода беременности при применении НПВС. Применение НПВС во время беременности не было связано с врожденными пороками развития, преждевременными родами или низкой массой плода при рождении, но выявлена положительная связь с частотой самопроизвольных абортов (см. в деталях раздел ибупрофен).

Ингибиторы синтеза простагландинов могут приводить к сужению артериального протока у новорожденных. Доза, длительность применения и срок гестации являются важнейшими детерминантами этих дефектов развития плода. Большинство исследований посвящено применению НПВС в качестве токолитиков при преждевременных родах и показано, что плоды относительно резистентны к преждевременному закрытию артериального протока до 34–35 нед гестации (см. раздел индометацин). Однако три плода (один из двойни) получали напроксен в 30 нед в течение 2–6 дней при лечении преждевременных родов и выявили отчетливое снижение в

плазме крови концентрации простагландина E. Первичная легочная гипертензия у новорожденного с тяжелой гипоксемией, повышение времени свертывания крови, гипербилирубинемия и нарушение функции почек отмечено у новорожденных. На аутопсии выявлено сужение артериального протока. Использование напроксена у других пациенток с преждевременными родами на сроках 34 нед и менее не выявило неонатальных проблем. В случае, опубликованном в 2000 г., мать получала напроксен в дозе 220 мг два раза в день в течение свыше 4 суток, непосредственно предшествовавших срочным родам с плодом массой 3790,0 мужского пола. На протяжении первых двух часов после рождения развились типичные признаки и симптомы первичной легочной гипертензии с закрытием артериального протока. Проведено консервативное лечение, и состояние улучшилось в течение 6 постнатальных дней. В возрасте 6 недель новорожденный чувствовал себя хорошо, без признаков цианоза.

Так как потенциально у новорожденных напроксен может быть токсичным, его нельзя использовать в поздние сроки III триместра (Nielsen и др., 2001). Более того, беременным рекомендуется не делать попыток применять ингибиторы синтеза простагландинов, включая и напроксен, так как исследования на экспериментальных животных показывают, что эти вещества блокируют имплантацию бластоцисты. Кроме того, НПВС увеличивают частоту спонтанных абортс.

Напроксен относится к фактору риска D, если используется в III триместре или непосредственно перед родами.

При грудном вскармливании необходимо помнить, что напроксен проходит через плаценту и попадает в грудное молоко в очень незначительных количествах. Соотношение молоко: плазма крови приблизительно составляет 0,01. После приема 250 или 375 мг напроксена дважды в день максимальные уровни препарата в молоке обнаружены спустя 4 ч после приема однократной дозы и колебались в пределах от 0,7 до 1,25 мкг/мл и от 1,76 до 2,37 мкг/мл соответственно. Общее количество напроксена, секретлируемого с мочой новорожденного, составляет 0,26% материнской дозы. Эффект на новорожденного этих количеств неизвестен. Американская Акаде-

мня педиатрии рассматривает напроксен как приемлемый при грудном вскармливании ребенка.

В заключение необходимо отметить, что ингибиторы синтеза простагландинов нашли применение в акушерской практике. В связи с тем, что простагландины играют решающую роль в инициации и поддержании процесса родов у человека, подавление синтеза простагландинов представляется логически оправданным подходом к лечению преждевременных родов. Несколько препаратов с весьма различными химическими структурами обладают способностью ингибировать синтез простагландинов. В частности, при лечении преждевременных родов используют напроксен, флюфеналиновую кислоту, аспирин и сулиндак, но наибольшее распространение получил индометацин.

Все эти препараты действуют путем подавления активности фермента циклооксигеназы, необходимого для синтеза простагландинов, простаглицина и тромбоксана, но механизмы ингибирования могут быть различными. Аспирин, например, приводит к необратимому подавлению фермента, в то время как индометацин вызывает конкурентное и обратимое ингибирование.

Все ингибиторы синтеза простагландинов являются эффективными ингибиторами сократительной активности миометрия как в период беременности, так и вне ее. Они более эффективны в этом отношении, чем любой из препаратов группы бета-миметиков. Не было опубликовано ни одного наблюдения, когда бы удалось подавить сократительную активность матки бета-миметиками после неудачного использования ингибиторов синтеза простагландинов. В то же время обратная ситуация встречается постоянно (М. Энкин и соавт., 2003).

В ряде клинических исследований эффективности индометацина, хотя и методологически неоднородных, показано, что этот препарат уменьшает вероятность родов в течение 48 часов, а также родов от седьмого до десятого дня от начала лечения. При этом индометацин снижает частоту как преждевременных родов, так и частоту рождения детей с низкой массой тела. Имеется, кроме того, статистически недостоверная тен-

денция к уменьшению уровня перинатальной смертности и частоты развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Лишь несколько сообщений посвящены применению напроксена, флюфенамиловой кислоты и аспирина. Эти препараты не имеют такого широкого распространения, как индометацин, и по их использованию не проводилось контролируемых клинических исследований.

Ингибиторы синтеза простагландинов не безобидны. Из наиболее серьезных побочных воздействий на мать следует отметить пептические язвы желудка, гастродуоденальные и другие кровотечения, явления тромбоцитопении и аллергические реакции. Тошнота, рвота, диспепсии, понос и аллергические высыпания могут наблюдаться у женщин даже при кратковременном назначении ингибиторов синтеза простагландинов в период преждевременных родов. Головные боли и головокружения могут проявляться сразу же после начала лечения.

Раздражение желудочно-кишечного тракта является обычным симптомом при использовании ингибиторов простагландинов и иногда не зависит от путей введения препарата. Индометацин реже вызывает подобные явления при ректальном введении по сравнению с пероральным. Поскольку препарат одинаково хорошо всасывается при обоих путях введения, ректальное введение является предпочтительным.

Клинические признаки развития инфекции могут маскироваться ингибиторами синтеза простагландинов, что затрудняет и отодвигает диагностику начинающейся внутриматочной инфекции. Увеличение времени кровотечения, наблюдаемое при назначении ингибиторов синтеза простагландинов, может иметь существенное значение, особенно если рассматривается вопрос об эпидуральной анестезии.

Ингибиторы синтеза простагландинов, включая индометацин и сулиндак, проходят через плаценту от матери к плоду и могут оказывать воздействие на функциональное состояние многих систем организма плода. В большей мере это относится к состоянию сердечно-легочного кровообращения, функции почек и системы коагуляции. Преждевременное закрытие

артериального протока является одним из подобных отрицательных воздействий. Возможно, это не имеет большого значения для снабжения плода кислородом при кратковременном использовании препаратов, но длительное лечение может привести к изменениям, которые наблюдаются при персистирующей легочной гипертензии новорожденных.

В нескольких публикациях сообщалось о связи последней с пренатальным использованием препаратов группы ингибиторов синтеза простагландинов.

Индометацин может приводить к снижению функции почек как у плода, так и у новорожденного. Этот эффект является дозозависимым и, по-видимому, быстропреходящим. В нескольких научных публикациях описано снижение функции почек плода и новорожденного сразу после родов вследствие назначения матери ингибиторов синтеза простагландинов. Длительное лечение матери может таким образом повлиять на выделение мочи плодом, что будет эффективным в отношении уменьшения объема амниотической жидкости, хотя при этом и другие механизмы могут быть задействованы в процессе уменьшения объема амниотической жидкости, как это, в частности, наблюдается при лечении индометацином. Однако нет доказательств того, что использование индометацина при лечении преждевременных родов приводит к необратимому снижению функции почек у новорожденных.

Опубликовано несколько наблюдений, в которых пренатальное назначение ингибиторов простагландинов связывалось с развитием некротического энтероколита.

Все ингибиторы синтеза простагландинов подавляют агрегацию тромбоцитов и увеличивают время кровотечения. Это происходит и у матери, и у плода, и у новорожденного после родов. Поскольку новорожденные, и особенно недоношенные дети, элиминируют эти вещества из организма менее эффективно по сравнению с матерями, влияние препаратов на ребенка наблюдается в течение более длительного времени по сравнению с таковым у матери.

Индометацин, так же как и бета-миметики, при правильном применении может оказаться эффективным в целях обеспечения отсрочки родов в интересах плода. Необходимо большее количество хорошо контролируемых клинических

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

исследований, прежде чем может быть сделана адекватная оценка его истинного значения при лечении преждевременных родов.

Отдаленное воздействие салицилатов на функцию тромбоцитов и большие дозы, необходимые для подавления маточных сокращений, препятствуют применению этих препаратов при лечении преждевременных родов (М. Энкин и соавт., 2003).

Таким образом, к настоящему времени только две группы лекарственных средств заслуживают рассмотрения в качестве блокаторов преждевременных родов: препараты бета-миметиков и ингибиторы синтеза простагландинов.

**ВЕЩЕСТВА — ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА
ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ
В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
(ПРОФ. **Н. Г. БОГДАШКИН**)

**7.1. К ОБОСНОВАНИЮ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕЩЕСТВ,
УГНЕТАЮЩИХ СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВ**

7.1.1. Вещества — ингибиторы синтеза простагландинов

Важный этап осмысления современных проблем простагландинологии — обстоятельная разработка теории и практики веществ, которые угнетают биосинтез ПГ. Интересной стороной этой проблемы является попытка увязать в единое целое теоретические и практические задачи рассматриваемого вопроса. Следует признать, что некоторые вещества, в частности *антиоксиданты*, в экспериментах *in vitro* угнетают биосинтез ПГ, однако подобных исследований, но проведенных в условиях *in vivo*, не было проведено (Fower, 1974).

В 1971 г. наиболее существенное развитие получили работы, когда впервые лауреатом Нобелевской премии Vane (1971), Ferreira и соавт. (1971) и Smith, Willis (1971) было показано, что т. н. «аспириноподобные» вещества могут также угнетать энзиматический синтез ПГ, и при этом подчеркивалось, что это может найти применение в лечебных целях. В группу аспириноподобных средств входят вещества, обладающие жаропонижающим, анальгетическим и противовоспалительным действием.

Одной из важнейших задач современной медицины является создание новых и совершенствование существующих ме-

тодов лечения. С открытием и всесторонним изучением простагландинов — нового класса биологически активных веществ — возникла возможность разработки современных рациональных принципов фармакотерапии различных сложных заболеваний человека, профилактика и лечение которых всегда остаются передовой линией медицинской науки (Н. Г. Богдашкин, А. Ф. Ефименко, 1980).

За последние годы появились конкретные данные о влиянии ПГ на многообразные функции организма, в том числе на репродуктивную функцию. Получены весьма интересные экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о причастности ПГ к развитию и течению некоторых патологических процессов в женских половых органах. При отдельных гинекологических заболеваниях в эндометрии и периферической крови содержание ПГ значительно превышает физиологические параметры. В первую очередь следует выделить первичную альгоменорею, в патофизиологии которой ПГ играют ведущую роль, что подтверждено многочисленными исследованиями. В работах последних лет показано, что активность ПГ повышена у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов, и обуславливает общую симптоматику неоплазмы. Высока активность ПГ крови у больных миомой матки, осложненной кровотечением, при генитальном эндометриозе, а также у женщин, пользующихся внутриматочными контрацептивными средствами. Для большинства таких больных характерно наличие геморрагического и болевого синдромов, связанных с высокой концентрацией ПГ в тканях матки.

Анализ литературных данных и собственные наблюдения показывают, что применение ингибиторов синтеза ПГ (ИСПГ) при некоторых гинекологических заболеваниях дает положительный терапевтический эффект, выражающийся в уменьшении менструальной кровопотери или остановке маточного кровотечения, а также в уменьшении и снятии болевого синдрома.

Как и все фармакологические препараты, ИСПГ имеют определенные противопоказания и обладают некоторыми побочными действиями. Большинство из препаратов этой груп-

пы довольно широко и давно применяются в клинике внутренних болезней при поражениях опорно-двигательного аппарата, однако в гинекологической практике у нас в стране они не нашли должного распространения (Н. Г. Богдашкин и др., 1980).

Знание основных принципов применения ИСПГ в гинекологии имеет существенное значение для врачей и студентов, но в то же время материалы по данному вопросу недостаточно освещены и систематизированы в доступной литературе.

В зависимости от химического состава ИСПГ разделяются на следующие группы:

1. Производные салициловой кислоты — салицилат натрия, ацетилсалициловая кислота и др.

2. Производные индолуксусной кислоты — индометацин (метиндол, индоцил), сулиндак (клинорил) и др.

3. Производные фенилалкановых кислот — ибупрофен (бруфен), кетопрофен, напроксен и др.

4. Производные фенилантраниловой кислоты — мефенамовая кислота (понстан), флюфенамовая кислота (арлеф), толфенамовая кислота, мефенамат натрия и др.

Наиболее доступными, распространенными и хорошо изученными из всех приведенных препаратов являются индометацин, ибупрофен и мефенамовая кислота. Они, как и некоторые другие из указанных препаратов, с недавнего времени стали использоваться в терапии первичной альгоменореи. Препараты чаще всего принимаются внутрь в виде таблеток, драже и капсул, но могут вводиться и парентерально.

Клинический эффект ИСПГ при лечении гинекологических заболеваний, о которых будет сказано ниже, оказывают за счет подавления синтеза и пролиферативной активности ПГ в тканях матки. Окончательно этот вопрос в настоящее время еще не выяснен, однако на основании имеющихся данных можно предполагать, что ПГ и некоторые промежуточные продукты их синтеза (эндоперикиси) являются одними из потенциальных факторов гемостаза, и в первую очередь — на тканевом уровне, при физиологических и патологических процессах в эндометрии.

Чувствительность различных тканей организма к ингибиторам синтеза простагландинов

Ценным положением является гипотеза, впервые высказанная Vane (1972), о том, что имеются широкие вариации чувствительности лекарства в различных тканях, особенно в соединительной ткани в сочетании с различными энзимами, и в особенности фосфодиэстераз (Horovitz et al., 1972). Конечно, эти соотношения между тканями и ПГ также еще нуждаются в изучении, но при этом важно изучить именно специфический характер тех систем, которые, например, могут угнетать синтез ПГ «аспириноподобными» средствами.

Специфичность ингибиторов синтеза простагландинов

В экспериментальных исследованиях, проведенных на морских свинках и крысах, синтез ПГ в матке угнетается ИСПГ, а у человека, овец, собак, кроликов и мышей такого эффекта аспириноподобных средств не выявлено. Так, у морских свинок аспирин угнетает синтез ПГ в матке (Herbaszynska-Cedro, 1973; Palmer et al., 1973; Piper, Vane, 1969; Poyser, 1972; Sykes et al., 1972; Vane, 1971), а также и в матке крыс, по данным Aiken (1972), Greaves и соавт. (1972), Vane и соавт. (1972), Willis и соавт. (1972).

Длительность действия ингибиторов синтеза простагландинов

В этой связи небезынтересно указать, что Hamberg (1972) показал: дозы индометацина с учетом на кг массы тела, необходимые для ингибирования синтеза ПГ, у морской свинки в 20–40 раз должны быть больше, чем при идентичных условиях его применения у человека. Из этого следует, что большие дозы, вводимые морской свинке для угнетения синтеза ПГ, могут также оказывать эффект и на другие энзиматические системы.

Окончательно не выяснен механизм ингибирующего действия ряда ИСПГ. Имеется ряд теорий, в частности Dowing (1972), о значении липоксидазы, Tomlinson и соавт. (1972) о роли других веществ, имеющих противовоспалительное действие, которые включаются в промежуточное звено биосинтеза ПГ (Gryglewski, Vane, 1972; Piper, Vane, 1969), а также о роли

адреналина (Takeguchi, Sih, 1972). В качестве еще одного примера серьезного исследования о роли зидометацина, как ингибитора синтеза ПГ, сошлемся на работу Usardi, Bossoni и соавт. (1981), в которой на различных экспериментальных моделях изучен зидометацин (zidometacin), который обладает высокой противовоспалительной активностью, по данным Tricessi и соавт. (1979), Riva и соавт. (1980). В качестве контроля был избран индометацин. Эксперименты проведены на крысах в условиях *in vivo* и *in vitro*. Концентрации ПГ были изучены в воспалительных экссудатах, в слизистой желудка. Показано, что зидометацин в соответствии с дозами снижает концентрацию ПГ в воспалительном экссудате у крыс, а индометацин обладает большей потенциальной возможностью, чем зидометацин, и доза индометацина нужна меньше. Тем не менее зидометацин в дозе $1,5 \text{ мг/кг}^{-1}$ в три раза сильнее полностью устраняет продукцию ПГ. Идентичная закономерность отмечена и в отношении снижения концентрации ПГ в слизистой желудка крыс. Выявлено также, что оба вещества снижают тонус и спонтанную маточную активность у небеременных крыс в дозах 10 мкг/мл^{-1} , а доза зидометацина в 10 раз меньше — менее эффективная. Эти результаты ясно показывают, что зидометацин угнетает биосинтез ПГ как нестероидное противовоспалительное вещество. В дозе $4,5 \text{ мг}$ 3 раза в сутки он оказывает полный ингибирующий эффект по сравнению с более эффективным средством — индометацином.

В эти же годы появляются работы, в которых изучается также и *длительность* действия ИСПГ, особенно при изучении в условиях *in vivo*. Данные Hamberg показывают, что в «целом организме» синтез ПГ у человека может быть ингибирован в течение 24 ч и иногда, как самое большее, — в течение 48 ч после начала лечения терапевтическими дозами аспирин, индометацина и салицилата натрия. В работе Horton и соавт. (1973) концентрации ПГ изучались в семенной жидкости в течение 24 ч промежутка времени до, во время и после лечения (спустя 3 дня). Установлено, что концентрации ПГЕ и ПФ вернулись к исходному уровню через 2 дня после лечения, а концентрация 19-гидрокси-ПГА и 19-гидрокси-ПГВ оставались ниже контрольных цифр несколько дольше. Collier, Flower (1971) измерили концентрацию ПГ в семенной

жидкости человека в течение недельного курса лечения аспирином. При этом угнетение концентрации ПГЕ составило 57% на 3-й день лечения, а потом снизилось на 37% на 7-е сутки лечения. Эти данные показывают, что ингибирующий эффект аспирина уменьшается в процессе длительного лечения периодами, хотя это явление не было отмечено в отношении концентрации ПГФ. Схожие тенденции отмечены и в работе Norton и соавт. Выявлено также различие в действии аспирина и салицилата натрия. Аспирин быстро гидролизуется *in vivo* на салициловую кислоту, время полураспада в плазме крови у человека приблизительно равно 20 мин (Levy, 1966).

Роль солей тяжелых металлов, нуклеотидов и антиоксидантов как ингибиторов синтеза простагландинов

В литературе имеются указания о том, что ионы тяжелых металлов, нуклеотиды и антиоксиданты могут угнетать синтез ПГ (Nugteren et al., 1966; Lee, Lands, 1972; Wallach, Daniels, 1971; Abdulla et al., 1972; Lands et al., 1973).

Nugteren и соавт. (1966) были первые, кто сообщил, что антиоксиданты, которые получают все большее распространение в акушерской практике и являются кофакторами в реакциях синтеза, хотя и очевидно, что их действие связано не с их антиоксидантными свойствами, а с их способностью воздействовать на источник ПГ. Nugteren также отметил, что высокие концентрации антиоксидантов угнетают энзим, например, пропил-галлат или другой антиоксидант — α -токоферол. Данные Vanderhock, Lands (1973) и Lands (1973) также показали широкие границы ингибирующего действия антиоксидантов. Здесь же уместно отметить, что эти вещества угнетают и катаболизм ПГ.

Наши исследования по клиническому применению антиоксидантов в акушерской практике показали высокие возможности этих средств при лечении ряда осложнений беременности, в частности гестоза, ante- и интранатальной охраны плода, стимуляции родовой деятельности и ее регуляции при некоторых формах аномалий родовой деятельности. Одновременно были изучены и определены соотношения концентраций восстановленных и окисленных форм тиолов и

аскорбиновой кислоты в крови, а также определены показатели стабильности липопротеиновых комплексов в сыворотке крови. Отмечено улучшение как течения основного заболевания, так и ряда биохимических показателей (В. И. Соколовский и др., 1982; В. П. Баскаков и др., 1982, 1983). Следующий этап наших исследований должен был включать изучение роли ПГ в действии антиоксидантов.

Следует отметить, что в настоящее время существует три класса соединений, ингибирующих синтез ПГ.

Первый класс содержит субстрат-аналог. Специфичность этих субстратов неизвестна, но в ряде работ показано, что их хорошая ингибирующая потенциальная способность обусловлена включением в синтез энзима. Но, несмотря на их активность в ряде тканей организма, использование их *in vivo* не получило широкого распространения, т. к. абсорбция, экскреция и распределение этих жирных кислот еще полностью не выяснены, что и затрудняет их применение в целостном организме. Отдельно стоит группа других жирных кислот, которые также могут угнетать синтез ПГ, но без наличия высокой специфичности и только в высоких концентрациях (Fower, 1974).

Второй класс ИСПГ составляют аспириноподобные средства. Хотя эти вещества не обладают высокой способностью и специфичностью субстратов-аналогов, т. к. имеют простой способ введения в организм и во многих случаях почти полностью устраняют синтез ПГ в терапевтических дозах. Кроме того, хорошо изучены их распределение в организме, абсорбция и экскреция.

Третий класс ИСПГ включает такие агенты, как ионы металлов, антиоксиданты и нуклеотиды. Однако, концентрации их, которые необходимы для достижения ингибирующего эффекта, часто должны быть высокими и не имеют высокой степени специфичности. Эти агенты не получили широкого распространения в клинической практике, хотя исследования, проведенные с этими веществами в условиях *in vitro* и *in vivo* и с различными кофакторами и ионами, помогают нам понять, как регулируется система синтеза ПГ. Менее ясным остается ингибирующий эффект дегидрогеназы, и здесь наиболее хорошим субстратом-аналогом является чистый энзим, хотя в условиях *in vivo* они не являются надежными средства-

ми в плане ИСПГ. Поэтому предпочтительное внимание к субстратам-аналогам или фармакологическим средствам обусловлено тем, что они могут блокировать синтез ПГ как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Не меньшее внимание уделяется исследованиям о влиянии различных медикаментозных средств, имеющих широкое применение в клинической практике, на активность синтеза ПГ. Так, изучалось влияние нейролептиков на активность синтеза ПГ (Sokola, 1981, и др.). Показано, что добавление в инкубационную среду резерпина не влияло на скорость синтеза ПГЕ₂. В присутствии бромперидола, бензперидола, аминазина в концентрации $1,72-3,3 \times 10^{-4}$ М синтез ПГЕ₂ был ингибирован на 50% при проведении экспериментов на полосках, взятых из дна желудка крысы. Автор делает вывод об отсутствии существенного влияния нейролептиков на биосинтез ПГ.

7.2. ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ АЛЬГОМЕНОРЕИ (ДИСМЕНОРЕИ)

7.2.1. Показания к применению ингибиторов синтеза простагландинов в гинекологии

Н. Г. Богдашкин, А. Ф. Ефименко (1980) рекомендуют применение ИСПГ в гинекологической практике при следующих заболеваниях:

1. Первичная альгоменорея.
2. Гиперполименорея у женщин, пользующихся внутриматочными контрацептивными средствами.
3. Миома матки, осложненная кровотечением (за исключением случаев с подслизистым расположением узлов).
4. Генитальный эндометриоз.
5. Ювенильные маточные кровотечения.

Лечение отмеченных заболеваний общепринятыми методами достаточно полно и подробно описано в различных руководствах, монографиях и учебниках, и поэтому в представленных нами рекомендациях описаны лишь некоторые вопросы

практического применения ИСПГ, что отнюдь не исключает возможности их использования для лечения гинекологических заболеваний в комплексе с традиционными методами.

7.2.2. Первичная альгоменорея

Лечение больных, страдающих первичной альгоменореей, с применением ИСПГ, по нашему мнению, является одним из наиболее простых и эффективных методов.

Разумеется, и здесь мы не будем предлагать полную библиографию вопроса, она была бы слишком громоздкой. Ограничимся лишь наиболее значительными современными работами.

До последнего времени этиология первичной альгоменореи оставалась невыясненной. И лишь разработка методов определения ПГ у данного контингента женщин выявила роль ПГ в происхождении болей и позволила наметить обоснованные пути лечения этого страдания. Работами последних лет четко показано, что у женщин секреция ПГ эндометрием, в частности ПГ серии E и F, являются очень высокой и находится под регулирующим влиянием гонадных стероидов (Tsang, Ooi, 1982).

Значительными являются работы, в которых изучен уровень эндогенных ПГ у женщин, страдающих альгоменореей, и эффект ИСПГ на маточную активность. Это — исследование Lundström, Green, Svanborg (1978, 1979), которые определили концентрацию 13, 14-дигидро-ПГF_{2α} методом газовой хроматографии во время месячных. Авторы выявили, что имеет место интересный факт, а именно увеличение в 4 раза концентрации ПГF_{2α} в эндометрии по сравнению со здоровыми женщинами. В работе, кроме того, рассматривается также и аспект влияния ИСПГ напроксена в дозах 250 и 500 мг на маточную активность. Выявлено, что под влиянием лечения напроксеном отмечается снижение тонуса и амплитуды маточных сокращений во время болезненных месячных. В исследованиях Usardi, Bossone, Tarantino (1981) также показано, что применение как зидометацина, так и индометацина в дозах 10 мкг/мл⁻¹ в экспериментах на небеременных матках крыс

приводит к снижению тонуса и спонтанной маточной активности, в то же время доза зидометацина, в 10 раз меньшая, чем доза индометацина, проявила незначительную способность в отношении релаксирующего действия на матку. Привлекает в этой связи пристальное внимание и другое исследование Lundström, Bygdeman (1980) об уровнях ПГФ_{2α} и ПГЕ₂ у женщин при первичной альгоменорее. Систематическое изучение этого вопроса началось недавно, когда в сообщениях, сделанных в 1963 г. Pickles и соавт., была высказана впервые мысль о взаимосвязи между уровнем ПГ в эндометрии в менструальном отделяемом у женщин при первичной альгоменорее. Используя биологический метод исследования ПГ, авторы обнаружили, что концентрация ПГФ_{2α} в менструальном отделяемом была повышенной, и высказали предположение, что отношение ПГФ_{2α}/ПГЕ₂ может играть важную этиологическую роль в возникновении повышенной маточной активности, которая имеет место при первичной альгоменорее. Lundström, Bygdeman (1980) изучили у 5 женщин с первичной альгоменореей чувствительность миометрия на внутриматочное введение ПГФ_{2α} и ПГЕ₂ в секреторную фазу и во время месячных. Маточная активность регистрировалась микробаллоном или микротрансдуцером. Кроме того, был изучен 1 мг ПГЕ₂, который назначался внутрь 3 женщинам с первичной альгоменореей и 7 здоровым женщинам на 1-й и 2-й день месячных. У 6 женщин был изучен эффект плацебо и напроксена-ИСПГ в дозах 250 и 500 мг внутрь в виде таблеток. Выявлено, что чувствительность миометрия по отношению к внутриматочному введению ПГФ_{2α} (доза, оказывающая стимулирующий эффект на матку, была 2 мкг) не отличалась между женщинами с первичной альгоменореей и у здоровых женщин с нормальными месячными (Martin, Bygdeman, 1975). Доза, необходимая для стимуляции матки ПГЕ₂, была равна 2 мкг, а релаксирующая доза была соответственно 20 мкг и 37 мкг. Применение внутрь 1 мг ПГЕ₂ привело к уменьшению маточных сокращений у 4 из 7 женщин без первичной альгоменореи и у 2 из 3 женщин с первичной альгоменореей с одновременным значительным улучшением самочувствия женщины в виде уменьшения болей. Следует подчеркнуть, что у 6 женщин при первичной альгоменорее тонус матки колебался в

пределах от 20 до 55 мм рт. ст. При приеме внутрь плацебо лишь в одном наблюдении (из 6) отмечено снижение тонуса матки с 30 мм рт. ст. до 15 мм рт. ст. Прием внутрь таблетки напроксена в дозе 250 мг приводило к снижению тонуса матки с 20 мм рт. ст. до 0 мм рт. ст. (1 мм рт. ст. — 133,322 Па) и с 30 мм рт. ст. до 0 мм рт. ст. на протяжении 2 часов. Более быстрое снижение тонуса матки наблюдалось в течение 1 ч после приема внутрь 500 мг напроксена, соответственно: с 25 до 15; с 40 до 20 и с 50 до 9 мм рт. ст. Уменьшение тонуса матки до 0 мм рт.ст. авторы наблюдали у 3 женщин спустя 2 часа после введения напроксена в дозе 500 мг внутрь.

Таким образом, ингибиторы синтеза ПГ оказывают влияние в течение 1–2 ч. Этот эффект сопровождается быстрым угнетением общего синтеза ПГ в матке, которое, возможно, усиливается в первый день месячных. На X Европейском конгрессе ревматологов (Москва, июнь 1983) при изучении механизма действия ИСПГ было показано, что эти вещества, в частности диклофенак и ибупрофен, не влияют отчетливо на диметилирование аминокиприна и поэтому представляют вещества с низким риском при лечении больных (Di Matteo et al., 1983). Рядом авторов (Reinicke et al., 1983) было показано, что они могут оказывать влияние на содержание β-эндорфина, которое было зависимо от дозы ИСПГ. В плане нашего изложения существенно отметить, что гидрокортизон в дозе 0,5 мкг/мл, индометацин в дозе 2 мкг/мл, диклофенак в дозе 0,2 мкг/мл и ибупрофен в дозе 20 мкг/мл отчетливо угнетают повышенную продукцию ПГЕ и гиалуриновой кислоты. Отечественными исследователями (Г. Я. Шварц, 1983) было изучено влияние некоторых ИСПГ (вольтарена и др.) на кининогенез и эффекты брадикинина. В экспериментах на крысах установлено, что вольтарен, ацетилсалициловая кислота, бутадон, индометацин, ибупрофен, напроксен оказывают тормозящее влияние на кининогенез, сила которого коррелирует с выраженностью их противовоспалительного действия. Ф. П. Тринус и соавт. (1983) с целью выяснения биохимических механизмов действия ИСПГ изучали их влияние на обмен в очаге воспаления гистамина, серотонина и субклеточных мембран. Показано, что при остром воспалительном отеке индометацин, хингамин и натрия салицилат уменьшают

содержание серотонина, а мефенаминовая кислота и бутадиион также уменьшают уровень гистамина в экссудате очага воспаления. Показано влияние этих веществ на ферментные системы, участвующие в процессах синтеза и превращения гистамина, серотонина и кининов. Наблюдения, в которых было показано, что ПГ серии E и F оказывают влияние на маточные сокращения во время месячных, подтверждают то положение, что отношение $\text{ПГF}_{2\alpha}/\text{ПГЕ}_2$ ответственно за контроль активности матки, и повышение концентрации $\text{ПГF}_{2\alpha}$ по отношению к ПГЕ может приводить к повышенной маточной активности, которая приводит, в свою очередь, к альгоменорее (Dingfelder, 1981). Показательна в этом отношении статья Chan, Dawood (1980), касающаяся уровней ПГ в менструальном отделяемом при наличии у женщин альгодисменореи и в контроле у здоровых женщин, а также в условиях применения оральных контрацептивов или при лечении ибупрофеном. Как известно, первичная альгоменорея (дисменорея) — это одно из наиболее частых гинекологических заболеваний, при этом этиология дисменореи еще не установлена. До недавнего времени лечение этого заболевания было неспецифическим, в основном за счет симптоматического лечения, например, уменьшение болевых ощущений осуществлялось приемом анальгетиков, однако это лечение, включая аналгетики, спазмолитики и др. в общей сложности, было явно неудовлетворительным. Как мы уже указывали, в 1963 г. Pickles и его коллеги идентифицировали наличие в менструальном отделяемом ПГ (Eglinton, Raphael, Smith, Hall, Pickles, 1963) и в последующем впервые показали, что избыточное образование ПГ может быть первичной причиной альгоменореи (Pickles, Hall, Best, Smith, 1965). Когда в 1970 г. было установлено, что ИСПГ являются ингибиторами синтеза ПГ, эти вещества оказались эффективными при лечении первичной дисменореи (Schwartz et al., 1975; Halbert et al., 1975; Lundström et al., 1976; Henzl et al., 1977; Chan, Hill, 1978; Kapadia et al., 1978, Pulkkinen et al., 1978; Chan et al., 1979). Chan и соавт. (1980) указывают, что измерение концентрации ПГ в менструальном отделяемом или при собирании менструального отделяемого в шейечный колпачок не является удовлетворительным методом, т. к. такие измерения указывают лишь на изменение только

концентрации ПГ. Более того, исследования основываются на простых или спорадических образцах, которые не учитывают большие и быстрые флюктуации в выделении ПГ. Это было показано в тех исследованиях, когда ПГ определялись в крови (Kindahl, Edqvist, 1976), и эта закономерность была также выявлена и при определении выработки ПГ в менструальной крови (Chan, Dawood, 1980). Chan, Hill (1978) разработали тампонный метод определения ПГ в менструальном отделяемом. Этот метод не только является неинвазивным, но также дает возможность мониторингового наблюдения за концентрацией ПГ, выделяемых в течение всего менструального периода у женщин. Авторы в клинических условиях показали, что ибупрофен (Motrin) является высокоэффективным при лечении дисменореи и этот эффект отчетливо связан с уменьшением синтеза ПГ (Chan et al., 1979). Авторы у 10 женщин (2 из них были соматически здоровы) показали, что в контроле у здоровых женщин при изменении менструального отделяемого на протяжении 4 циклов средняя кровопотеря составила $33,4 \pm 1,5$ г, а общее количество ПГ/ПГF_{2α} составило $28,6 \pm 1,5$ мкг. При дисменорее (у 6 женщин — 8 менструальных циклов) общая кровопотеря была $53,3 \pm 5,2$ г, а концентрация ПГ — $45,5 \pm 4,1$ мкг. При использовании женщинами оральных контрацептивов средняя величина кровопотери была $20,4 \pm 1,7$ мл, а общая концентрация ПГ составила $12,3 \pm 2,4$ мкг ПГF_{2α} ($P < 0,05$ и $p < 0,01$). В работе также показано, что при дисменорее объем менструального отделяемого выше, выше также и экскреция ПГ. В то же время высокий уровень ПГ не связан с большим объемом кровопотери при дисменорее. При применении оральных контрацептивов не выявлено симптомов дисменореи и отмечается наименьшая кровопотеря и экскреция ПГ. На протяжении 28 менструальных циклов авторами применялось лечение ибупрофена и при 22 циклах измерялось количество ПГ, и ибупрофен был эффективным при лечении дисменореи. Ибупрофен в дозе 400 мг (1 таблетка, которая применялась за 3 дня до ожидаемых месячных и в течение 3 дней во время месячных) приводил к уменьшению концентрации общего количества ПГ в менструальном отделяемом до $20,1 \pm 3,1$ мкг (ПГF_{2α}), а в контроле — $45,5 \pm 4,1$ мкг ($p < 0,01$), но не влияет

на объем менструального отделяемого. В контроле с плацебо не отмечено эффекта. При применении оральных контрацептивов хотя и отмечено в 5 раз уменьшение экскреции ПГ ($12,3 \pm 2,4$ против $60,3 \pm 4,1$ мкг), однако, не следует считать, что оральные контрацептивы также могут быть специфическим методом лечения, т. к. они вызывают одновременно и различные эндокринные эффекты. С другой стороны, ингибиторы синтеза ПГ являются рациональной и специфической терапией дисменореи. Добавим ко всему этому и очевидную практическую пользу, приносимую применением ИСПГ в гинекологической практике. Очевидно, что перспективы данного метода обширные и обнадеживающие. Работами Englinton и соавт. (1963) было показано, что ПГ серии F и E связаны с дисменореей. Позднее авторы показали, что концентрация ПГ_{F_{2α}} в эндометрии медленно повышается от ранней стадии пролиферации к поздней стадии секреции. Дисменорея обусловлена угнетением синтеза ПГЕ₂ с одновременной стимуляцией синтеза ПГФ_{2α}. Группа исследователей Wiqvist (1976) выявили, что в крови у женщин с дисменореей были более высокие концентрации ПГФ_{2α}, чем в контроле. Эти высокие концентрации ПГ в плазме крови могут быть также и проявлением симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы при дисменорее. Эти соображения в равной мере относятся к симптомам меноррагии и гиперменореи — которые почти всегда имеются при дисменорее — связаны с локальным действием ПГФ в энзимной системе матки, в то время как одновременно повышается количество гепарина, гистамина и серотонина, выделение которых приводит к уменьшению гемостаза в области отторжения слизистой.

Кроме того, не исключено, что могут иметь значение и изменения в трансформации циклических эндоперекисей — простаглицлина и тромбоксана А₂. Таким образом, речь идет, в сущности, об игибировании высоких концентраций ПГ серии E и F в плазме крови и в эндометрии. Dreher, Fischer (1980) у 38 женщин с дисменореей применили ингибитор синтеза ПГ — мефенаминовую кислоту (Ponstel, США). У каждой женщины наблюдение проводилось в течение 3 циклов. Dreher и соавт. показали, что кровопотеря во время месячных до лечения была 105 ± 45 мл, после лечения мефенаминовой

кислотой в дозе по 500 мг 3 раза в день, внутрь, кровопотеря была меньше 78 ± 36 мл, т. е. у каждой женщины отмечено снижение величины кровопотери. Одновременно отмечено и снижение желудочно-кишечных проявлений за счет уменьшения концентрации ПГ после лечения понстелом. Средняя величина кровопотери снизилась с 57 мл до 45 мл, что не было выявлено в контроле с применением плацебо. Кроме того, выявлено укорочение длительности месячных на 1 день после лечения понстелом. Показано также, что концентрация ПГ_{F_{2α}} в сыворотке крови у женщин при первичной дисменорее повышалась за один день до начала месячных, что продолжалось еще в течение 2 дней месячных. При применении мефенаминовой кислоты концентрация ПГ повышалась незначительно. У 6 женщин на фоне лечения отмечено уменьшение отношения ПГЕ₁/ПГ_{F_{2α}}. Побочных эффектов, за исключением диареи у 3 женщин, не выявлено. Вместе с тем нельзя не отметить, что дисменорея представляет собой комплекс комбинации многих симптомов, связанных с соматическими и психическими проявлениями. У 23 женщин, которые лечились мефенаминовой кислотой по 500 мг 3 раза в день, внутрь в течение 5 дней при наличии тяжелой формы дисменореи, лечение было эффективным у 1/3 женщин, эффект был умеренным. У женщин, у которых до лечения кровопотеря превышала 100 мл, после лечения она уменьшалась почти на 50%. Rudoff (1977, 1980) также выявил высокий эффект понстела (мефенаминовой кислоты) при лечении 33 женщин с первичной дисменореей, которой, кстати сказать, страдают миллионы женщин. Отчетливо показано, что ПГ серии E и F приводят к болезненным маточным сокращениям, что является постоянным признаком дисменореи (Halbert et al., 1976). Но этим не исчерпывается теоретическое и практическое значение вопроса. Оно помогает нам глубже проникнуть в сущность патологического процесса и особенностей его развития. С помощью этих данных мы углубляемся и обогащаем наши представления в нескольких направлениях:

а) имеется сходство между эффектами ПГ и симптомами дисменореи;

б) высокие уровни ПГ в секреторной фазе в эндометрии, по сравнению с их уровнями в эндометрии в фазе пролифера-

ции, показывают, что дисменорея проявляется только в овуляторном цикле;

в) высокие уровни ПГ обнаружены в эндометрии и в менструальном отделяемом при дисменорее (Gliokorkala, Dawood, 1978). В другой обстоятельной работе Rudoff (1980) у 44 женщин был применен понстел, при этом исключив из анализа женщин, которые использовали внутриматочные контрацептивы и оральные контрацептивы. Понстел назначался по 250 мг в капсулах 4 раза в день, начиная лечение с первого дня месячных и в течение первых 3 дней месячных. При этом другие лекарства были исключены, и лишь иногда при сильных болях назначалось по 1/2 таблетки кодеина. Автор провел также детальное клиническое обследование женщин с учетом всех субъективных симптомов при дисменорее. Полагают, что быстрое достижение эффекта при лечении понстелом в отношении болевого синдрома может быть обусловлено, во-первых, ингибированием синтеза ПГ и, во-вторых, блокированием сокращений миометрия за счет промежуточного продукта, а именно ПГ₂, который постоянно образуется не полностью блокированной ПГ-синтетазой (Sanger, Bennett, 1979). Необходимо также отметить, что в экспериментальных исследованиях, проведенных *in vitro*, выявлено, что напроксен (naproxen) угнетает синтез ПГ, образуемых маточными микросомами беременных крыс (Henzel, Izu, 1979), а также угнетает электрически вызванные сокращения изолированной полоски миометрия к окситоцину. В клинических условиях парохен sodium приводит к устойчивому снижению базального тонуса, амплитуды и частоты маточных сокращений. В работе Pulkkinen (1979) были применены 3 ингибитора синтеза ПГ с целью угнетения маточной активности при дисменорее: напроксен, мефенаминовая кислота и ибупрофен. Эти вещества снижали высокий базальный тонус матки. Интересно при этом отметить, что частота сокращений матки не всегда была связана с амплитудой и не всегда зависела также и от уровня снижения амплитуды при применении ИСПГ. Это очень интересный и недостаточно разработанный вопрос. Так, Jung (1957, 1965, 1974) ввел понятие «тонусный и фазный двойной принцип сокращения матки». Возможно, что эти системы работают функционально раздельно друг от друга. Поэтому повышение то-

нуса, однако, не может объясняться исключительно вторично высокой частотой схваток. Одновременно отмечено, что напроксен снижает уровень ПГФ и ПГЕ в менструальной крови и в матке на 60% и 80%. Chan, Fuchs, Powell (1983) также выявили при применении напроксена, что у 9 из 12 обследованных ими женщин был отмечен хороший эффект при лечении первичной дисменореи в дозе 275 мг (1 таблетка внутрь). С появлением первых клинических признаков болевого синдрома назначали по 2 таблетки препарата, и в дальнейшем в течение 3 дней ежедневно женщины принимали по 4 таблетки напроксена. При этом напроксен быстро снижал концентрацию ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} в менструальной крови, тяжесть дисменореи зависела от уровня концентрации ПГ. Так, в контрольных исследованиях и с применением плацебо концентрация ПГФ_{2α} составила соответственно $23,3 \pm 4,8$ и $20,1 \pm 2,4$ мкг, а при лечении — $5,1 \pm 1,3$ мкг. Концентрация ПГЕ₂ до лечения и при использовании плацебо была соответственно $5,3 \pm 1,1$ мкг и $4,6 \pm 0,7$, а после лечения напроксеном — $1,1 \pm 0,3$ мкг. В работе А. Капулова, Л. Мижорковой (1981) также было показано, что при лечении первичной дисменореи индометацином у 63% женщин полностью был получен эффект, а положительный эффект у 95% женщин сохранялся на протяжении до 3 менструальных циклов. Авторы также определяли концентрацию ПГЕ₁ при нормальных месячных и при дисменорее, а также концентрацию ПГФ_{2α}. Установлено, что при нормальных месячных общее содержание ПГЕ₁ составило 18,7 нг/мл, а при дисменорее — 32,8 мг/мл, а концентрация ПГФ_{2α} соответственно 69,6 и 219,3 нг/мл.

Необходимо уделять постоянное внимание теоретическим аспектам этой проблемы, которая мало еще разработана. Примером тому может служить работа Stromberg, Forsling, Akerslund (1981), которые выявили, что концентрация аргинин-вазопрессина у женщин с первичной дисменореей в первый день месячных в 4 раза выше, и это повышение, по мнению авторов, может быть этиологическим моментом при дисменорее, а повышение маточной активности обусловлено конечной степенью синтеза ПГ и их высвобождения. Эти данные свидетельствуют о том, что мы должны усилить работу в этом направлении, преимущественно уделяя внимание взаимоот-

ношениям клиники дисменореи и содержанию ПГ в крови и в матке и соотношению ПГ серии Е и F как этиологического фактора болевого синдрома при дисменорее (альгоменорее) до и во время ИСПГ.

7.2.3. Лечение первичной альгоменореи

Лечение больных, страдающих первичной альгоменореей, с применением ИСПГ, по нашему мнению (Н. Г. Богдашкин, А. Ф. Ефименко), является одним из наиболее простых и эффективных методов. Его терапевтическая эффективность, по данным различных зарубежных авторов, а также по нашим собственным наблюдениям, колеблется от 70 до 85%. Для практического здравоохранения наиболее доступными препаратами этой группы являются индометацин, ибупрофен и мекфенамовая кислота. Индометацин мы рекомендуем назначать в дозировке по 25 мг на один прием 3 раза в день, желательно запивая молоком, после еды. Прием индометацина следует начинать за 2–3 дня до предполагаемых месячных, а при нерегулярных менструациях — с появлением первых симптомов альгоменореи. Ибупрофен больным назначается по 200 мг на прием, 3–4 раза в день после еды. Мекфенамовая кислота применяется в форме капсул, по 250 мг на прием, в суточной дозировке, не превышающей 1000 мг. Прием ИСПГ мы рекомендуем продолжать на протяжении всей менструации. Это обусловлено тем, что, по литературным данным, у 30–67% больных первичной альгоменореей отмечаются повышенная менструальная кровопотеря и удлинение продолжительности месячных. Наши наблюдения показывают, что при приеме ИСПГ у 30% больных уменьшается объем теряемой крови, а у 40% отмечается тенденция к укорочению месячных.

Для достижения стойкого терапевтического эффекта лечение следует проводить на протяжении 3–4 последовательных циклов. На фоне приема оральных прогестинов с контрацептивной целью эффект от приема ИСПГ при альгоменорее более выражен.

7.3. ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ И МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Весьма важным представляется нам форсирование исследований в области применения ПГ при других гинекологических заболеваниях и акушерской патологии, несмотря на трудности, связанные с необходимостью изучения роли ПГ при патологических состояниях в организме женщины. Практическую помощь в этой области окажут, несомненно, работы ряда исследователей. Так, Cohen и соавт. (1980), Cohen (1981) показали, что прием внутрь ПГЕ₂ в дозе 4 мг/кг при лечении в течение 3 дней полностью предохраняет кровопотерю при желудочно-кишечных кровотечениях. Наиболее эффективными дозами являются 0,5 мг ПГЕ, а наименьшая эффективная доза равна 0,04 мг. Даже доза 0,04 мг отчетливо уменьшает кровопотерю, а доза 0,5 мг в день надежно предохраняет от кровотечения из желудочно-кишечного тракта, т. е. оказывает предохраняющее действие в отношении слизистой желудка и кишечника. Jihanson и соавт. (1980) показали, что доза ПГЕ₂ 3 мг не приводит к ингибированию анальгетических средств, а также противовоспалительному эффекту индометацина при лечении ревматических заболеваний. Доза ПГЕ₂, равная 1 мг или менее, совершенно безопасна при назначении беременным женщинам.

Исследования, проведенные с применением ИСПГ (индометацин, салицилат натрия и др.), отчетливо показали уменьшение кровопотери при первичной дисменорее. Показано также, что ПГ осуществляют гемостатический эффект, который связан с сосудами матки. Колебания уровней ПГ в эндометрии на протяжении менструального цикла у женщин показывают ведущую роль ПГ при возникновении и контроле величины кровопотери во время месячных. При внутривенном введении основных ПГ отмечается уменьшение кровопотери у небеременных женщин, возможно, путем вазоактивного ответа или путем механического воздействия за счет сильных маточных сокращений. Базируясь на представлении о том, что ПГ серии E, как известно, оказывают вазодилатирующий и антиагрегирующий эффекты, они могут способство-

вать увеличению кровопотери при наличии внутриматочных контрацептивов (ВМС), а применение ИСПГ подтверждает эту гипотезу. Так, индометацин оказывал положительный эффект в плане уменьшения кровопотери при наличии ВМС (Damarawy, Toppozada, 1976). В этой связи нельзя не заметить, что ПГ вовлечены в патологические формы маточных кровотечений. С учетом этих результатов были рассмотрены также и вопросы объективного измерения величины кровопотери при месячных, а также у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями (Anderson et al., 1976; Guillebaud et al., 1978; Haynes et al., 1987). Здесь уместно назвать работу Toppozada, El-Attar и соавт. (1980), которые изучили при дисфункциональных маточных кровотечениях эффект индометацина в дозе по 25 мг внутрь в течение 5 дней и выявили отчетливое снижение величины кровопотери при месячных. Авторы при этом выявили некоторые изменения при гистологическом исследовании сосудов эндометрия, главным образом, утолщение субэндотелиальной соединительной ткани и увеличение эндотелиальных клеток. Не было отмечено отложение фибрина или тромбоза. При внутривенном введении ПГФ_{2α} или 15-метил-ПГФ_{2α} также отмечено уменьшение величины кровопотери, но в меньшей степени, чем при использовании ПГФ_{2α}. Однако микроскопические данные показали, что имеются отек стромы эндометрия, внутрисосудистые тромбозы и отложения фибрина на внутренней стенке сосуда. Таким образом, можно выделить три критерия, которые подтверждают гипотезу о роли ПГ, ответственных за механизм физиологического и патологического маточного кровотечения:

1) введение ПГ вызывает маточное кровотечение (Wiqvist et al., 1971);

2) постепенное и значительное повышение уровней ПГ в эндометрии при нормальном менструальном цикле достигается к сроку ожидаемых месячных и во время месячных (Downie et al., 1974; Singh et al., 1975). Отмечено также, что при наличии ВМС и при дисфункциональных маточных кровотечениях имеет место увеличение образования ПГ (Hillier et al., 1976; Willman et al., 1976);

3) ИСПГ могут эффективно осуществлять регуляцию чрезмерных величин кровопотерь при наличии ВМС и в случае меноррагий (Anderson et al., 1976; Damarawy, Topozada, 1976; Guillebaud et al., 1978; Haynes et al., 1978).

Эти данные дают основание говорить о том, что ИСПГ оказывает терапевтический эффект при патологических маточных кровотечениях, вызванных дисфункцией или введением в полость матки ВМС. Механизм действия этих веществ не ясен, и в этой связи ингибирующий эффект их на синтез прогеморрагических ПГ (ПГ₁, ПГ₂, ПГЕ₁) может быть вполне обоснованным.

Гистологические исследования, проведенные Topozada и соавт. (1980), еще не совсем полные, показывают, каким образом эти вещества могут вызвать гемостатический эффект. Учитывая несомненную практическую значимость этих данных, необходимо расширить клинические изыскания в отношении наиболее высоко избирательно действующих веществ из группы ИСПГ и найти более эффективные дозы, способы введения, длительность применения средств при отсутствии или минимуме побочных эффектов. Особенно это касается, помимо ИСПГ, применения ПГФ, который обладает как окситоическими, так и вазоконстрикторными свойствами. Однако, учитывая высокую частоту побочных эффектов при применении ПГФ с целью уменьшения кровопотери при месячных, необходимо, вероятно, изыскать другие, более простые способы его введения, например, интравагинально, с помощью приспособлений, медленно выделяемых ПГ, как это нами применяется при использовании ПГЕ с целью созревания шейки матки перед родами (В. В. Абрамченко, Е. И. Новиков, 1981, 1982). Как показали гистологические исследования эндометрия после внутривенного введения ПГФ, нельзя исключить, что его действие, возможно, опосредуется через венозную систему маточных сосудов, т. к. повышение резистентности к оттоку венозной крови от матки со схожим кровотоком в артериях матки может повышать давление в капиллярах, приводящее к интерстициальному отеку, замедлению циркуляции. При этом замедление или прекращение венозного кровотока, возможно, есть результат возникших маточных сокращений, оказывающих влияние на венозное давление, но

в то же время недостаточно оказывающих эффект на замедление или остановку кровотока в артериях матки. Однако, чтобы сделать окончательное заключение о применении ИСПГ при патологических маточных кровопотерях, необходимым условием, по нашему мнению, должно быть проведение предварительных исследований, без которых немислим широкий синтез в этой проблеме. Необходимо также изучить роль эндогенных ПГ серии E и F в секреторной фазе менструального цикла в эндометрии у женщин, у которых кровопотеря превышает нормальную (50 мл) и при нормальной кровопотере (50 мл и менее). В работе Smith, Abel, Kelly, Baird (1981) проведено изучение синтеза ПГ в эндометрии у женщин с дисфункциональными овуляторными маточными кровотечениями. Так, в группе здоровых женщин и у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями авторы не выявили различия в отношении концентрации ПГ $F_{2\alpha}$ /ПГЕ между этими двумя группами, но это отношение между ПГ $F_{2\alpha}$ и ПГЕ $_2$ было значительно ниже в эндометрии у 8 женщин, у которых кровопотеря превышала 90 мл. Выявлена существенная корреляционная зависимость между соотношением ПГ $F_{2\alpha}$ /ПГЕ и величиной кровопотери. Авторы в экспериментах *in vitro* и в инкубационной среде определили способность ткани эндометрия образовывать ПГ из ^{14}C арахидоновой кислоты. Отмечено, что эндометрий, который был исследован у 9 женщин с меноррагией, обладает способностью синтезировать больше ПГЕ $_2$, чем ПГ $F_{2\alpha}$, в то время как контрольные исследования, проведенные у 11 женщин, показали обратное соотношение. В то же время 17- β -эстрадиол (200 μ m) и более эффективный 2-гидрокси-эстрадиол (200 μ m) повышали общий синтез ПГ эндометрием, но в то же время существенно не менялось отношение ПГ $F_{2\alpha}$ /ПГЕ $_2$. Очевидно, повышение маточной кровопотери можно связать с изменением соотношения ПГ $F_{2\alpha}$ к ПГЕ $_2$ в эндометрии. Нельзя не отметить и практическую значимость этих исследований, т. к. патологические маточные кровотечения составляют 20% у женщин в репродуктивном периоде (Jacobs et al., 1965; Hallberg et al., 1966). В подростковом возрасте, в период менопаузы (Fraser et al., 1973; Brown et al., 1959; Van Look et al., 1977) дисфункциональные маточные кровотечения есть следствие нарушений

функции яичников, таких как длительная ановуляция или неполноценная функция желтого тела. Необходимо, однако, заметить, что у большинства женщин с регулярными, но обильными месячными овуляция имеет место, и не выявлено больших отклонений в секреции гормонов гипофиза и яичников (Haynes et al., 1979). Механизм, ответственный за появление месячных, а также факторы, которые регулируют величину кровопотери, окончательно не установлены. Представляется необходимым обратить особое внимание на то, что спиральные артериолы, которые обладают свойствами как суживаться, так и расширяться, и которые были обнаружены в эндометрии (Markee, 1940) как до, так и во время месячных, могут контролироваться ПГ. ПГ серии $F_{2\alpha}$ и E_2 , которые обладают соответственно сосудосуживающими и сосудорасширяющими свойствами (Malik, McGiff, 1976), были обнаружены в высоких концентрациях в эндометрии и менструальном отделяемом (Pickles et al., 1965). Более того, экзогенный ПГ $F_{2\alpha}$ может вызывать менструальноподобное кровотечение (Anderson et al., 1971), а ИСПГ уменьшают величину кровопотери во время месячных (Wiqvist et al., 1976, и др.). Кроме того, концентрация ПГ $F_{2\alpha}$ может вызывать менструальноподобное кровотечение (Anderson et al., 1971), а ИСПГ уменьшают величину кровопотери во время месячных (Wiqvist et al., 1976, и др.). Кроме того, концентрация ПГ $F_{2\alpha}$ и ПГ E_2 в эндометрии в фолликулярную фазу бывает низкой и повышается в секреторную фазу менструального цикла. В начале месячных преобладает синтез ПГ $F_{2\alpha}$ над ПГ E_2 (Downing et al., 1974; Maathuis et al., 1978). В литературе до настоящего времени пока мало данных о клинических параллелях между степенью меноррагии и точной величиной кровопотери (Hyttén et al., 1964; Chimbira et al., 1980). Smith и соавт. (1981) при изучении концентрации эндогенных ПГ серии $F_{2\alpha}$ и E_2 в эндометрии не выявили существенных различий. Так, среднее количество ПГ E_2 составило 0,19 пмоль/мг с колебаниями 0,02–1,52 пмоль/мг, а в контрольной группе — 0,19 с колебаниями 0,01–1,64 пмоль/мг. Схожие концентрации ПГ $F_{2\alpha}$ в основной группе — средняя концентрация составила 0,88, с колебаниями 0,17–1,86 пмоль/мг, которые существенно не отличались от контрольных цифр — соответственно 0,78 с колебаниями 0,17–2,22 пмоль/мг. При

изучении концентрации ПГФ_{2α}, ПГЕ₂ и ПГД₂ в эксперименте *in vitro*, в инкубационной среде ткань эндометрия в присутствии арахидоновой кислоты было выявлено, что 6-кето-ПГФ_{1α} (главный метаболит простаглицина) не обнаружен в большом количестве в каждой группе, а, напротив, был определен в очень низких концентрациях: 0,91 (0,30–4,76 пмоль/мг) с дисфункциональными маточными кровотечениями (основная группа), а в контроле — 0,57 (0,26–1,61 пмоль/мг). Общий синтез ПГ в основной группе в среднем составил 7,17 с колебаниями 3,8–13,96 пмоль/мг по сравнению с контрольной группой — 5,8 с колебаниями 0,72–27,85 пмоль/мг, но различие статистически недостоверно. Однако синтез ПГЕ₂ по отношению к ПГФ_{2α} был больше — 2,2 против 1,9 пмоль/мг, в то время как в контроле это отношение было противоположным — 1,77 против 2,51 пмоль/мг. Существенно отметить, что при тяжелых дисфункциональных маточных кровотечениях повышается способность синтеза ПГД₂, однако его роль в этиологии маточных кровотечений остается недостаточно выясненной. Большую роль, возможно, играют в этом процессе яичниковые стероиды, 17-β-эстрадиол и прогестерон (Barcikowski et al., 1974; Shemesh et al., 1975; Baird et al., 1976; Scaramuzzi et al., 1977). Действие 17-β-эстрадиола на эндометрий создает оптимальные условия для преобладающего синтеза ПГФ_{2α} (Caldwell et al., 1972; Blatchley et al., 1975; Castracane et al., 1975). Поэтому, по-видимому, у человека и обнаружены высокие уровни ПГФ_{2α} в эндометрии в секреторной фазе менструального цикла (Downie et al., 1974; Levitt et al., 1975), а *in vitro* подобные же закономерности были получены в работе Abel, Baird (1980). И хотя уровень прогестерона имел тенденцию к повышению, но различие было статистически недостоверно, а уровни 17-β-эстрадиола в плазме крови были схожими в обеих группах. Хотя и можно предположить существенные различия в уровнях гормонов в течение цикла как у здоровых, так и при патологических маточных кровотечениях, однако данные Hauney и соавт. (1979) опровергают это предположение, т. к. авторами при исследовании уровней 17-β-эстрадиола и прогестерона в плазме крови у 32 женщин с тяжелыми маточными кровотечениями не выявлено различия с контрольной группой здоровых женщин. Данные работы Smith и соавт.

можно объяснить и тем, что, во-первых, 9-кето-редуктаза-энзим, который обладает способностью перехода ПГЕ₂ в ПГФ_{2α} в яичнике человека (Watson et al., 1979), может оказывать влияние на метаболизм ПГ в эндометрии, однако исследования Abel, Kelly из этой же лаборатории показывают, что матка человека имеет ограниченные возможности превращения ПГЕ₂ в ПГФ_{2α}. Во-вторых, изменения в активности основных метаболизирующих энзимов первичных ПГ. ПГ-дегидрогеназа может быть ответственна за эти изменения (Casey et al., 1980), хотя в других исследованиях показано, что метаболизм ПГ в матке не обусловлен дегидрогеназой, которая не является важным фактором в регуляции отношения ПГФ_{2α}/ПГЕ₂ (Nakano et al., 1970; Keirse et al., 1975). В-третьих, Sun и соавт. (1979) показали, что на относительный синтез ПГ может влиять предшественник — эндопероксидаза. Однако раздельное определение концентрации эндопероксидазы при стимуляции синтеза ПГ 17-β-эстрадиолом и 20-ОН-эстрадиолом не привело, по данным Smith и соавт., к изменению отношения ПГФ_{2α}/ПГЕ₂. Наконец, можно допустить, что наиболее обоснованным предположением является то, что синтез ПГ, особенно от ПГФ_{2α} к ПГЕ₂, все же зависит от уровня эндопероксидазы, которая может усилить этот синтез ПГ или в сторону ПГФ_{2α}, или в сторону ПГЕ₂. Это тем более представляется реальным, что имеется существенное различие в относительной активности энзимов ПГФ_{2α}-редуктазы и ПГЕ₂-изомеразы, хотя нельзя исключить и воздействия другими путями, неэнзиматическими, в частности за счет гормональной активности (Castracane et al., 1976). Таким образом, все же приходится констатировать, что источник этих изменений остается неясным.

В свете данных, о действии ПГФ_{2α} и ПГЕ₂ на гладкую мускулатуру сосудов, а именно — сосудосуживающего и сосудорасширяющего действия, изменения в синтезе ПГ в эндометрии во время месячных в сторону ПГЕ₂ и могут привести к более значительной кровопотере. Поэтому следует разработать новый метод лечения дисфункциональных маточных кровотечений при сохраненном овуляторном цикле, который должен будет избирательно влиять на синтез ПГ в эндометрии или за счет стимуляции синтеза ПГФ_{2α}, или, напротив, уменьшения

синтеза ПГЕ₂, так, чтобы иметь возможность восстановить нормальное соотношение ПГФ_{2α}/ПГЕ₂.

Разумеется, в этой области предстоит еще очень много сделать, так как наши знания о механизме возникновения менструации еще очень скудны, и дальнейшие фундаментальные исследования позволят разработать более эффективные методы регуляции величины кровопотери при патологических состояниях, т. к. они до сих пор представляют потенциальную опасность, и при отсутствии эффекта от консервативного лечения приходится прибегать к оперативному вмешательству.

7.3.1. Ювенильные маточные кровотечения

В период полового созревания и становления менструальной функции у девочек нередко возникают ювенильные маточные кровотечения, причины которых весьма сложны и многообразны. Как уже отмечалось выше, потенциальным фактором, способным вызывать маточное кровотечение, является высокий уровень ПГ в тканях матки с их повышенным содержанием в периферической крови. При ювенильных маточных кровотечениях мы определяли концентрацию ПГ, в несколько раз превышающую показатели у здоровых сверстниц (Н. Г. Богдашкин и др., 1980). Учитывая вышеизложенное, для остановки ювенильных кровотечений мы назначаем больным индометацин по 25 мг четыре раза в сутки, в результате чего уже в первые двое суток наступает гемостаз у большинства больных. Ибупрофен и мефенамовая кислота назначаются по 200 мг и 250 мг на прием соответственно, по 4–5 раз в сутки. Прием препарата следует продолжать до полной остановки кровотечения.

7.3.2. Гиперполименорея у женщин, пользующихся внутриматочными контрацептивами

По мнению ряда исследователей, в основе контрацептивного эффекта внутриматочных средств лежит повышенное образование в эндометрии ПГ, что препятствует имплантации и

последующему нормальному развитию оплодотворенной яйцеклетки. При этом ПГ существенно повышают сократительную активность миометрия, приводят к патологическому нарушению трофики в эндометрии и миометрии во время месячных. У многих женщин, пользующихся внутриматочными контрацептивами (ВМС), возникает патологическая менструальная кровопотеря (свыше 80 мл), а также болевые ощущения внизу живота.

Для исключения и лечения этого симптомокомплекса мы рекомендуем применение ИСПГ во время менструации. Индометацин, назначаемый больным по 25 мг 4 раза в день с началом месячных, нормализует менструальную кровопотерю у большинства женщин. В зависимости от стабильности патологической менструальной кровопотери, терапевтической эффективности и индивидуальной переносимости препарата лечение рекомендуется проводить от 2 до 6 месяцев, после чего менструальная функция, как правило, нормализуется. Неэффективность ИСПГ при лечении данной категории женщин на протяжении 6 месяцев служит основанием для извлечения ВМС.

7.4. ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

Согласно современным представлениям, некоторые симптомы эндометриоза обусловлены ПГ. При этом заболевании у подавляющего числа больных отмечается вторичная альгоменорея, связанная с патологическими изменениями внутренних половых органов и обусловленная функционированием эндометриоидной ткани за пределами слизистой оболочки матки. Основным морфологическим субстратом альгоменореи при эндометриозе является выраженный отек пораженных тканей и перенаполнение менструальной кровью замкнутых полостей. Одним из наиболее важных фармакологических эффектов ИСПГ является их противоотечное действие и антипролиферативный эффект в тканях. Под воздействием ИСПГ у больных эндометриозом происходят снижение выраженности болевого синдрома, нередко уменьшение менструальной кровопотери и исчезновение некоторых других симптомов эн-

дометриоза (со стороны желудочно-кишечного тракта и др.). Наилучший эффект на симптоматику эндометриоза и субъективное состояние больных оказывает толфенамовая кислота, назначаемая больным по 200 мг три раза в день.

Мефенамовая кислота по своему клиническому эффекту почти не отличается от толфенамовой, однако побочные явления при ее приеме возникают чаще. Индометацин, ибупрофен и мефенамовая кислота при эндометриозе назначают в их обычных разовых дозировках (25 мг, 200 мг, 250 мг соответственно) по 3–4 раза в день. Начинать прием препаратов следует за 5–6 дней до предполагаемых месячных, то есть с проявлением первых симптомов начала эндометриоза. На 3–4-е сутки от начала менструации обычно происходит значительное угасание симптоматики эндометриоза, что позволяет снизить суточную дозу ИСПГ на 25–50%, а еще через двое суток — отменить их прием. Хотя ИСПГ в данном случае применяются как симптоматическое средство, тем не менее их следует использовать в комплексе лечебных мероприятий при вторичной альгоменорее, обусловленной генитальным эндометриозом (Н. Г. Богдашкин, А. Ф. Ефименко, 1980).

7.5. ПРОСТАГЛАНДИНЫ И МИОМА МАТКИ, НЕ ОСЛОЖНЕННАЯ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Под нашим наблюдением находилась 41 больная, женщины поступили в клинику в плановом порядке для оперативного лечения по поводу миомы матки, не осложненной кровотечением. Подавляющая часть больных — 35 женщин, или 85,4% — была в возрасте старше 35 лет, при этом более одной трети больных (31,4%) приходилось на возраст до 40 лет. Учет анамнестических данных показал, что возраст наступления первых месячных колебался в довольно значительных пределах, при этом у 78% больных менструальный период находился в диапазоне от 25 до 30 дней, не отличаясь практически от такового у здоровых женщин.

До установления диагноза миомы матки продолжительность менструального кровотечения колебалась от 2 до 8 дней: 2–4 дня у 22 больных (53,7%), 5–6 дней у 16 (39,0%) и

7–8 дней у 3 больных (7,3%). По объему менструальной кровопотери: обильные менструации имели место у 12 больных (29,3%), умеренные — у 27 больных (65,8%) и скудные менструации отмечались у 2 больных (4,9%). 14 больных (34,1%) отмечали выраженные боли во время менструации, у 27 женщин (65,9%) месячные были безболезненными.

Давность заболевания, как правило, не превышала 5 лет: в эту категорию вошли 36 больных (87,8%), у 16 женщин (39,0%) давность заболевания не превышала 1 года; длительное диспансерное наблюдение (свыше 5 лет) по поводу миомы матки имело место лишь у 5 больных (12,2%). При опросе больных выявлено, что 95,1% (39 женщин) из них в течение жизни перенесли одно и более экстрагенитальных заболеваний, многие из которых проявляются и до момента обследования в клинике в виде остаточных явлений. При анализе перенесенной больными экстрагенитальной патологии обращают на себя внимание некоторые ее особенности. Так, почти каждая третья больная страдала заболеваниями органов кровообращения, более двух третей — перенесли инфекционные заболевания, каждая третья больная имела нарушения жирового обмена. Так, например, у 11 больных (26,8%) была гипертоническая болезнь, нарушение жирового обмена у 14 больных (34,1%) и др. Практически не выявлено заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также кожи и подкожно-жировой клетчатки, что, по мнению Г. И. Брехман (1978), является весьма характерным для больных миомой матки. По предположению автора, это связано с повышенной резистентностью тканей на фоне увеличенной продукции эстрогенов в организме больных.

Все обследованные больные жили половой жизнью, 38 женщин (92,7%) беременели, у 35 из них в анамнезе было от 1 до 5 родов, что по отношению ко всей группе составляет 85,4%, у 32 больных в анамнезе было от 1 до 17 аборт. Гинекологическая заболеваемость, кроме настоящего, отмечена в следующем проценте наблюдений: воспалительные заболевания матки и придатков у 4 больных (9,8%), эрозии шейки матки и эндоцервициты у 3 больных (7,3%), первичное и вторичное бесплодие у 7 больных (17,1%), внематочная беременность у 3 больных (7,3%), нарушения овариально-менструаль-

ного цикла у 2 больных (4,9%), доброкачественные опухоли яичников и молочной железы у 2 больных (4,9%) и полип шейки матки — 1 больная (2,4%). Помимо этого, две больные (4,9%) перенесли послеродовой мастит с последующим его хирургическим лечением.

По поводу перенесенных гинекологических и экстрагени- тальных заболеваний больные были подвергнуты следующим операциям (за исключением выскабливаний полости матки): диатермоэлектрокоагуляция шейки матки у 9,8% больных, операции по поводу внематочной беременности у 7,3%, аппендэктомия у 24,4% и др.

Величина опухоли матки у больных варьировала в пределах от 6 до 22 недель беременной матки и в среднем по всей груп- пе составила $14,1 \pm 0,5$ недель. Размеры опухоли до 12 недель беременной матки имели место у 13 больных (31,7%), от 13 до 16 недель — у 20 больных (48,8%), от 17 до 20 недель — у 7 бо- льных (17,1%), а у одной женщины (2,4%) опухоль превышала размеры 20-недельной беременности. Как видно из приведен- ных данных, более чем у двух третей больных (68,3%) размеры опухоли были значительными и превышали таковые при 12-недельной беременности.

При поступлении в отделение у 10 больных (24,4%) отме- чалась гипохромная анемия, 9 из них жаловались на общую слабость и головокружение, недомогание. У 22 больных (53,7%) имели место боли внизу живота различного характера и интенсивности.

17 больных поступили на лечение с жалобами на длитель- ные, изнуряющие кровотечения циклического или ацикличе- ского характера (41,5%). У 15 больных, помимо кровотечений, отмечался быстрый рост опухоли (увеличение матки за 1 год не менее чем на 5 нед беременной матки), что составило 36,6% от всей группы. В семи наблюдениях (17,1%) быстрый рост миомы матки происходил на фоне отсутствия других клинических проявлений заболевания. Кроме указанных при- знаков заболевания у 10 больных (24,4%) отмечалось и сочета- ние с нарушениями функции соседних органов и большими размерами опухоли.

Таким образом, маточные кровотечения в сочетании с бы- стрым ростом опухоли, а также только быстрый рост опухоли

явились превалирующими факторами в структуре показаний к радикальному лечению у большинства больных (75,6%).

Как видно из приведенных выше данных, у больных миомой матки довольно частым явлением бывают сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь и нарушения жирового обмена (избыточный вес). Оценка объективных данных одиннадцати больных с гипертонической болезнью показала, что у 7 из них (63,6%) она одновременно сочеталась с нарушением жирового обмена, что значительно выше, чем для всей группы в целом (31,4%). Указанное свидетельство в пользу того, что нарушения липидного обмена служат неблагоприятным фоном с точки зрения возникновения и патогенеза гипертонической болезни, как, очевидно, и миомы матки.

Далее обращает на себя внимание тот факт, что у 5 из 11 больных гипертонической болезнью (45,4%) с повышением артериального давления одновременно выявлялась и миома матки, либо, наоборот, с обнаружением миомы матки диагностировано и повышенное артериальное давление.

В таблице № 27 приведены полученные результаты обследования больных миомой матки, не осложненной кровотечением, в сравнении с показателями здоровых женщин как в целом по всей группе, так и с женщинами III возрастной группы, чей возраст превышал 40 лет, практически не отличался от возраста больных основной группы, т. е. возрастной фактор не влиял на характер результатов (см. табл. 27).

Как видно из таблицы № 27, отмечается выраженное повышение активности ПГ периферической крови у больных миомой матки по сравнению с показателями здоровых женщин. Наиболее существенные сдвиги касаются ПГФ_{2α}, который в $2,79 \pm 0,43$ раза превысил средний уровень здоровых женщин общей группы, в то время как ПГЕ₁ и ПГА₁ были увеличены соответственно в $1,76 \pm 0,15$ и $1,65 \pm 0,09$ раза.

Концентрация 17-β-эстрадиола в крови больных миомой матки по сравнению с нормой была также достоверно повышена и в среднем составила $0,248 \pm 0,015$ нг/мл. Содержание эстриола в крови больных миомой матки статистически не отличалось от показателей здоровых, составляя в среднем $1,226 \pm 0,115$ нг/мл.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Содержание простагландинов, 17-β-эстрадиола и эстриола в плазме крови
у здоровых женщин

Группы обследованных женщин	ПГF _{2α}	ПGE ₁
Больные миомой матки, не осложненной кровотечением, n = 41	0,352 ± 0,055	0,569 ± 0,051
Здоровые женщины (общая группа), n = 33	0,126 ± 0,009	0,323 ± 0,036
Здоровые женщины 3-й возрастной группы, n = 11	0,148 ± 0,117	0,346 ± 0,055
Достоверность различий по группам		
p1-2 <	0,01	0,001
p1-3 <	0,02	0,01
p2-3 <	*	*

Примечание: * — различия статистически недостоверны (p > 0,05).

К установлению определенных закономерностей приводит корреляционный анализ показателей содержания суммарных ПГ и 17-β-эстрадиола в крови больных миомой матки. У обследованных больных оба названных показателя обнаруживают между собой положительную прямолинейную корреляционную зависимость, коэффициент которой составил +0,877 (p < 0,05).

Результаты обследования 17 больных (I подгруппа) — суммарное содержание ПГ в крови не превышало 1,690 нг/мл и в среднем составило 1,461 ± 0,049 нг/мл. У другой части больных — 24 женщины (II подгруппа) — суммарное содержание ПГ в крови было более 1,830 нг/мл, составляя в среднем 2,181 ± 0,066 нг/мл.

Аналогичные различия отмечаются и со стороны уровней концентрации 17-β-эстрадиола в крови больных: 0,163 ± 0,018 нг/мл в I подгруппе и 0,308 ± 0,014 нг/мл во II. Различия как в содержании суммарных ПГ крови, так и 17-β-эстрадиола статистически достоверны (p < 0,001). Проведенное нами различие больных миомой матки на подгруппы, основанное на результатах исследований содержания суммар-

Таблица 27

больных миомой матки, не осложненной кровотечением,
($M \pm m$), нг/мл

ПГА ₁	Сумма ПГ	17-β-эстрадиол	Эстриол
0,961 ± 0,053	1,882 ± 0,068	0,248 ± 0,015	1,226 ± 0,115
0,583 ± 0,064	1,032 ± 0,114	0,172 ± 0,023	1,082 ± 0,104
0,470 ± 0,069	0,964 ± 0,069	0,174 ± 0,024	1,119 ± 0,139
0,001	0,001	0,01	*
0,001	0,001	0,02	*
*	*	*	*

ных ПГ и 17-β-эстрадиола в крови, можно было бы считать искусственным, если не обратиться к анализу частоты некоторых клинических проявлений миомы матки и сопутствующей экстрагенитальной патологии.

В подгруппе больных с высоким уровнем содержания суммарных простагландинов и 17-β-эстрадиола в крови гипертоническая болезнь отмечена в 37,5% наблюдений (26,8% в общей группе больных), нарушения жирового обмена встретились у 45,8% больных (34,1% в общей группе). У 50% больных этой подгруппы имел место быстрый рост опухоли (36,6% в общей группе), а 54,1% из них страдали частыми и продолжительными кровотечениями (41,5% в общей группе). В подгруппе больных с минимальными показателями суммарных ПГ и эстрогенов крови частота всех названных признаков была значительно меньшей.

Величина опухоли матки в подгруппе больных с высоким уровнем суммарных ПГ и 17-β-эстрадиола составила в среднем $15,1 \pm 0,7$ недель беременной матки против $12,7 \pm 0,4$ в подгруппе с более низким уровнем суммарных ПГ ($p < 0,01$),

не отличаясь значимо от таковой в общей группе больных ($14,1 \pm 0,5$ недель, $p < 0,05$).

Из приведенных данных правомочно заключить, что наиболее высокие уровни содержания суммарных ПГ и 17- β -эстрадиола в крови характерны для больных с выраженными клиническими проявлениями миомы матки (быстрый рост и большие размеры опухоли, частые маточные кровотечения), сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертоническая болезнь в первую очередь) и нарушениями жирового обмена.

Все наблюдавшиеся больные миомой матки, не осложненной кровотечением, были подвергнуты радикальному хирургическому лечению, которое заключалось в выполнении следующих операций: надвлагалищная ампутация матки без придатков у 8 больных (19,5%), надвлагалищная ампутация матки с одним яичником у 12 (29,3%), надвлагалищная ампутация матки с придатками у 14 больных (34,1%), экстирпация матки с придатками у 4 (9,8%) — экстирпация с одним яичником у 1 (2,4%) и реконструктивно-пластические операции с сохранением детородной функции у 2 (4,9%) больных.

Проведенное гистологическое исследование удаленных препаратов показало, что железистая гиперплазия эндометрия имела место у 4 больных (9,8%), полипоз эндометрия — у 1 больной. Таким образом, гиперпластические процессы эндометрия были обнаружены у 5 больных, или в 12,2% наблюдений. Наиболее типичные структуры эндометрия при его железистой гиперплазии отмечались почти у всех больных.

Необходимо подчеркнуть, что в 2 случаях (4,9%), помимо подбрюшинного и межмышечного расположения узлов, обнаружены и подслизистые узлы в 3 наблюдениях (7,3%), выявлен сопутствующий миоме внутренний эндометриоз. Обращает на себя внимание тот факт, что эндометрий, соответствующий определенной фазе цикла, обнаружен у 34 из 41 больных (82,9%). Это подтверждает мнение Б. И. Железнова (1980) о том, что изменения эндометрия при миоме матки в основном отражают его структурно-функциональные особенности возрастного и физиологического характера. Секреторные изменения эндометрия выявлены у 22 больных (53,6%).

Полученные нами данные относительно секреторной трансформации эндометрия у больных миомой матки, не осложненной кровотечением, несколько отличаются от данных Д. В. Якубович и Н. И. Кондрикова (1980), которые отметили ее в 70% наблюдений. Причина, вероятно, заключается в неоднородности и различиях контингента обследованных больных.

В заключение данного раздела целесообразно подчеркнуть некоторые выявленные особенности активности ПГ крови у больных миомой матки, не осложненной кровотечением.

У обследованных нами больных содержание всех изученных фракций ПГ и их суммарное количество в крови, по сравнению с показателями здоровых женщин, статистически достоверно повышено. Наиболее существенные сдвиги по сравнению с нормой отмечены со стороны содержания в крови ПГФ_{2α}. Уровень 17-β-эстрадиола в крови больных миомой матки был также повышен, однако это повышение следует расценивать как относительное, так как диапазон его индивидуальных колебаний не выходит за рамки физиологических концентраций в динамике нормального менструального цикла.

Проведение корреляционного анализа между показателями суммарного содержания ПГ и 17-β-эстрадиола в крови больных выявило прямолинейную положительную зависимость с коэффициентом корреляции +0,877. Налицо явная тенденция: с повышением уровня 17-β-эстрадиола в крови больных миомой матки содержание суммарных ПГ также возрастает. Для больных с максимальными показателями суммарных ПГ и 17-β-эстрадиола в крови характерны значительная частота выраженных клинических проявлений миомы матки (быстрый рост и большие размеры опухоли, частые маточные кровотечения), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь) и нарушения жирового обмена.

Гистологическое исследование яичников (ткань яичника была исследована у 31 больной), удаленных при радикальных операциях, установило, что в 48,4% наблюдений имелось их кистозное перерождение; у 2 больных диагностированы цилиоэпителиальные кисты (6,5%), у 1 (3,2%) — доброкачественная тератома яичника. Таким образом, кистозная транс-

формация яичника у больных миомой матки позволяет указать на источник гиперпродукции эстрогенных гормонов при данном заболевании. Однако, понимание истинного значения эстрогенного компонента в патогенезе миомы матки и ее клинических проявлений невозможно без четкого представления об особенностях регионарного распределения гормонов, особенно 17- β -эстрадиола, у больных миомой матки (Г. А. Савицкий и др., 1980), а также способности утилизировать эстрогены тканями матки и ее рецепторной системой (Л. Н. Васильевская и др., 1979; Л. С. Бассалык и др., 1980, и др.).

Как показано в исследовании Г. А. Савицкого и соавт. (1980), концентрация 17- β -эстрадиола в маточном кровообращении намного выше, чем в периферической крови больной, а от уровня локальной гиперэстрадиолемии зависит масса и величина опухоли. Здесь необходимо напомнить, что 17- β -эстрадиол в регионарном маточном кровообращении стимулирует биосинтез ПГ, преимущественно ПГF_{2 α} . Базальный уровень ПГ в периферической крови зависит как от интенсивности процессов биосинтеза, так и от скорости их высвобождения из тканей.

Выявленное нами повышение активности ПГ крови у больных миомой матки связано, вероятно, с усилением их биосинтеза в органах репродуктивной системы на фоне относительной гиперпродукции 17- β -эстрадиола. Положительная корреляционная взаимосвязь уровней содержания суммарных ПГ и 17- β -эстрадиола в крови больных миомой матки демонстрирует, на наш взгляд, однонаправленность нарушений простагландиногенеза и гиперпродукции эстрогенных гормонов в патогенезе заболевания. На основании полученных результатов нам кажется достаточно реальным объяснение следующих клинических особенностей миомы матки. В частности, значительное повышение содержания в крови ПГ, особенно ПГF_{2 α} , оказывающего вазопрессорное влияние на циркуляторное русло, обуславливает высокую частоту заболеваний органов кровообращения (гипертоническая болезнь в первую очередь) у больных миомой матки и характерные для них особенности гемодинамики, описанные Я. М. Брицун (1977). По этой же причине, вероятно, развивается и «миом-

ное сердце» с симптомами кардиалгии (А. И. Воробьев и др., 1980, и др.).

Принимая во внимание данные о том, что ПГ группы F повышают тканевые и клеточные уровни цГМФ, стимулирующего процессы роста и пролиферации клеток (Н. А. Федоров и др., 1979, и др.), мы предполагаем, что стабильное увеличение биосинтеза ПГF_{2α} в организме женщины является одним из важных звеньев патогенеза миомы матки, определяющим *неспецифичность* опухолевого роста. К тому же лютеолитические эффекты ПГF_{2α} (П. А. Вундер, Г. Г. Окоев, 1980) блокируют антитуморогенное влияние прогестерона, что, в свою очередь, также способствует прогрессированию заболевания.

7.6. ПРОСТАГЛАНДИНЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНОМ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

В группе 40 больных миомой матки, осложненной кровотечением, были женщины в возрасте от 27 до 56 лет. При этом в возрасте до 40 лет было 8 больных (20%), старше 36 лет — 38 больных из 40, что составляет 95% всех больных. Возраст менархе у больных данной группы варьировал от 12 до 18 лет. Отсюда следует, что почти у каждой третьей больной (32,5%) имело место позднее начало менструации, т. е. в возрасте старше 15 лет. Менструальный период у всех обследованных был в пределах от 20 до 30 дней. У 75% больных менструальный период был в пределах от 25 до 30 дней, тогда как у 25% — отмечается укороченный менструальный цикл. Продолжительность менструального кровотечения до установления диагноза миомы матки у различных больных колебалась от 2 до 8 дней. У 18 больных менструации были обильными (45%), у 17 женщин — болезненными (42,5%). Давность заболевания у обследованных в этой группе больных была от 3 месяцев до 9 лет. Основную массу составили больные, у которых миома матки выявлена в период времени до 3 лет (29 больных, или 72,5%). Среди перенесенных и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у больных миомой матки, ослож-

ненной кровоточением, ее структура во многом сходна и однотипна с представленными выше данными.

Все обследованные состояли в браке, жили половой жизнью 38 из них (95%) рожали, у 34 больных в анамнезе было от 1 до 10 аборт. По поводу маточных кровотечений до поступления в клинику 33 больным произведено от 1 до 7 выскабливаний слизистой полости матки; в одном случае проведена криообработка полости матки. У 29 больных, которым ранее производились лечебно-диагностические выскабливания, обнаруживались гиперпластические процессы эндометрия (72,5% ко всей группе больных, или 87,9% к числу больных, подвергшихся выскабливаниям).

В анамнезе больных отмечается следующая гинекологическая заболеваемость: воспалительные заболевания матки и придатков у 7 (17,5%); эрозии шейки матки у 3 (7,5%); киста яичника у 2 (5%); полип шейки матки у 1 (2,5%); внематочная беременность у 23 (7,5%) и нарушение оварально-менструального цикла у 12 (30%). В двух наблюдениях (5%) больные перенесли послеродовой лактационный мастит с последующим хирургическим лечением. По поводу заболеваний органов репродуктивной системы больные были подвергнуты следующим операциям (за исключением лечебно-диагностических выскабливаний): операции по поводу внематочной беременности — 3 (7,5%), удаление кисты яичника у 2 (5%), полипэктомия у 1 (2,5%), диатермо-электрокоагуляция шейки матки у 3 (7,5%), криообработка полости матки у 1 (2,5%), кесарево сечение у 1 (2,5%) и операции по поводу лактационного мастита у 2 (5%). С учетом лечебно-диагностических выскабливаний по поводу кровотечений 37 из 40 больных (92,5%) подвергались различным хирургическим вмешательствам, связанным с патологией репродуктивной системы.

Величина опухоли матки колебалась в пределах от 6 до 16 недель беременной матки и в среднем для всей группы составила $10,3 \pm 0,4$ недель беременной матки. Размеры опухоли до 10 недель беременной матки были у 24 больных (60%), как при 11–12 неделях беременности — у 5 (12,5%), свыше размеров 12-недельной беременности — у 11 больных (27,5%). Основной жалобой всех больных было маточное кровотечение, возникшее в различные периоды менструального цикла.

У 24 больных (60%) при поступлении выявлена гипохромная анемия, 26 больных (65%) жаловались на общую слабость, головокружение, общее недомогание. Помимо этого, у 17 больных (42,5%) отмечался болевой синдром, одна больная (2,5%) жаловалась на нарушение мочеиспускания. У двух больных (5%), кроме маточного кровотечения, отмечен быстрый рост опухоли.

При анализе анамнестических данных относительно менструальной функции у больных миомой матки, осложненной кровотечением, следует обратить внимание на то обстоятельство, что у них имеется тенденция к более позднему началу менструации, чем в группе больных миомой матки, не осложненной кровотечением: $14,8 \pm 0,3$ и $14,2 \pm 0,2$ года соответственно ($p < 0,01$). Продолжительность менструального кровотечения в группе больных миомой матки, осложненной кровотечением, также была несколько большей ($p < 0,01$), чем в группе больных миомой матки, не осложненной кровотечением: $4,8 \pm 0,2$ и $4,3 \pm 0,2$ дня соответственно.

В таблице № 28 представлены результаты определения ПГ и эстрогенов в крови больных миомой матки, осложненной кровотечением, до начала лечения в сопоставлении с показателями здоровых женщин и больных миомой матки, неосложненной кровотечением.

Как видно из приведенных результатов, содержание всех фракций ПГ в крови больных миомой матки, осложненной кровотечением, по сравнению с показателями здоровых женщин, достоверно повышено.

Аналогичная закономерность касается и содержания в крови 17- β -эстрадиола. При сопоставлении показателей больных миомой матки, осложненной кровотечением, и больных без кровотечения можно констатировать, что все изученные фракции ПГ в крови больных с маточным кровотечением превышают таковые у больных без кровотечения, однако лишь для ПГА₁ и суммарных ПГ эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). При миоме матки, осложненной кровотечением, содержание в крови 17- β -эстрадиола было выше, чем у больных без кровотечения, хотя различие статистически малозначимо ($p > 0,05$). Содержание эст-

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Содержание простагландинов, 17-β-эстрадиола и эстриола в плазме крови с показателями у здоровых женщин

Группы обследованных женщин	ПГF _{2α}	ПGE ₁
Больные миомой матки, осложненной кровотечением (до лечения), n = 40	0,441 ± 0,045	0,672 ± 0,055
Больные миомой матки, осложненной кровотечением (после лечения), n = 40	0,352 ± 0,055	0,569 ± 0,051
Здоровые женщины (общая группа), n = 33	0,126 ± 0,009	0,323 ± 0,036
Достоверность различий по группам		
p1-2 <	*	*0,05
p1-3 <	0,001	0,001
p2-3 <	0,01	0,001

Примечание: * — различия статистически недостоверны (p > 0,05).

риола в крови как больных различных групп, так и здоровых женщин практически не отличалось.

Всем больным миомой матки, осложненной кровотечением, назначался индометацин по 25–50 мг на прием, по 3–4 раза в день, 27 больных (67,5%) принимали препарат в течение 5 дней, 5 больных (12,5%) принимали его четыре дня, 3 — получали индометацин на протяжении 3 суток (7,5%), 4 больных (10%) принимали индометацин в течение 2 дней. При приеме индометацина побочные явления отмечались у 5 больных (12,5%): в виде тошноты — 3 (7,5%), головокружения — 1 (2,5%) и гастралгии — в одном случае (2,5%). Остальные больные прием препарата переносили вполне удовлетворительно. С целью уменьшения раздражающего действия индометацина на слизистую оболочку пищеварительного тракта и других побочных эффектов за 30–40 минут до его приема больным назначалась аскорбиновая кислота по 0,1–0,2 грамма внутрь на прием.

В результате лечения индометацином кровотечение прекратилось на 1–2-е сутки у 13 больных (32,5%), на 3–4-е сутки — у 11 больных (27,5%), на 5-е сутки — у 7 больных (17,5%). Положительный терапевтический эффект, выразив-

больных миомой матки, осложненной кровотечением, в сравнении (M ± m), нг/м

ПГА ₁	Сумма ПГ	17-β-эстрадиол	Эстриол
1,148 ± 0,068	2,261 ± 0,074	0,318 ± 0,037	1,1777 ± 0,086
0,961 ± 0,053	1,882 ± 0,068	0,248 ± 0,015	1,226 ± 0,115
0,583 ± 0,064	1,032 ± 0,144	0,172 ± 0,023	1,082 ± 0,104
0,01	*	*	
0,001	0,001	0,02	*
0,001	0,001	0,01	*

шийся в остановке кровотечения, был достигнут у 31 больной (77,5%). В остальных случаях — 9, или 22,5% — лечение индометацином было неэффективным или малоэффективным, по поводу чего произведено радикальное хирургическое лечение 6 больным, а в 3 случаях — ограничились выскабливанием слизистой оболочки полости матки.

Результаты гистологического исследования препаратов, полученные при хирургических вмешательствах в случаях неэффективного лечения индометацином, следующие: множественная миома матки с подслизистым расположением мелких узлов — 4 (19%), миома матки в сочетании с внутренним эндометриозом — 2 (5%), полипоз эндометрия — 1 (2,5%), железистая гиперплазия эндометрия — 2 (5%).

На основании приведенных данных можно заключить, что неэффективность терапии индометацином предопределялась в основном грубыми морфологическими изменениями эндометрия и миометрия, в частности подслизистой локализацией узлов.

В отдельных случаях лечение индометацином проведено больным, которые до этого безрезультатно получали обще-

принятую гемостатическую терапию. И в этих случаях индометацин также оказывал достаточно быстрый гемостатический эффект, что можно продемонстрировать следующим анализом клинического наблюдения.

Больная С., 35 лет, поступила в клинику с жалобами на кровотечение из половых путей в течение длительного времени (более 1,5 месяца), боли внизу живота. Считает себя больной в течение полугода, с тех пор, как в срок месячных возникло маточное кровотечение, по поводу чего госпитализирована и подвергнута выскабливанию полости матки; результат гистологического исследования: железистая гиперплазия эндометрия. Через короткий промежуток времени кровотечение возобновилось, а затем больная была повторно госпитализирована, в течение двух недель получала консервативную гемостатическую терапию. Эффект от проведенной терапии был кратковременным, вновь возобновилось кровотечение, продолжающееся и в момент поступления в клинику.

Менструации с 12 лет, по 6—7 дней через 28 дней, умеренные и безболезненные, половая жизнь с 18 лет, брак 1-й. Роды одни, двойней; медицинских аборт — 5, без осложнений. 10 лет тому назад производилась диатермо-электрокоагуляция шейки матки по поводу эрозии. В течение жизни болела простудными респираторными заболеваниями.

При бимануальном исследовании матка увеличена на 7 недель беременности, плотная, бугристая в задних отделах, подвижная. Придатки без особенностей. Выделения из половых путей кровянистые, умеренные. Больной назначено обследование и гемостатическое лечение: викасол, аскорутин, прегнин, аминокaproновая кислота, настой водяного перца, поливитамины. Проводимая терапия в течение 3 дней эффекта не дала. Далее все назначения были отменены: индометацин больная получала по 25 мг три раза в день. В результате приема препарата, уже на 3-и сутки кровотечение полностью прекратилось, и с целью исключения подслизистых узлов произведена метросальпингография, на которой отмечалось наличие увеличенной в размерах треугольной полости матки с волнистым верхним контуром. Больная в удовлетворительном состоянии выписана домой с рекомендацией приема индометацина

при последующих месячных (3 цикла). Результаты радиоиммунологического определения простагландинов крови: забор крови до начала лечения — ПГФ_{2α} 0,420 нг/мл, ПГЕ₁ 1,100 нг/мл, ПГА₁ 0,620 нг/мл, сумма ПГ 2,140 нг/мл; забор крови после лечения — ПГФ_{2α} 0,200 нг/мл, ПГЕ₁ 0,720 нг/мл, ПГА₁ 0,470 нг/мл, сумма ПГ 1,390 нг/мл.

При контрольном осмотре через 5 месяцев больная отмечает, что менструации нормализовались, продолжительность их не более 5 дней; болей во время менструаций больная не испытывала. При бимануальном осмотре — матка обычных размеров, безболезненна.

Независимо от эффекта проведенного индометацином лечения 23 больным из 40 (57,5%) было произведено радикальное оперативное лечение миомы матки: одной больной (2,5%) произведена реконструктивно-пластическая операция с сохранением детородной функции. Показанием к операции у 21 больной служили длительные, частые маточные кровотечения с последующей анемизацией больных, в двух случаях (5%), помимо кровотечения, отмечен быстрый рост опухоли, у одной больной (2,5%) имело место нарушение мочеиспускания.

Произведены следующие операции: надвлагалищная ампутация матки с придатками — 10, надвлагалищная ампутация матки без придатков — 1, надвлагалищная ампутация матки с одним яичником — 8, экстирпация матки с придатками — 4, реконструктивно-пластическая операция — 1. У 5 из 24 оперированных больных (20,9%) обнаружены подслизистые узлы.

При исследовании препаратов удаленных яичников у 15 больных из 24 (62,5%) обнаружены кистозные изменения, у 6 больных (25%) имелось кровоизлияние в желтое тело яичника. В одном случае обнаружена эндометриоидная киста яичника.

Состояние эндометрия большинства оперированных больных — 10 (41,7%) — характеризовалось пролиферативными процессами, у 5 больных (20,8%) выявлена железистая гиперплазия эндометрия. Эндометрий в состоянии неполной секреции обнаружен у 2 больных (8,3%), эндометрий атрофическо-

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Содержание простагландинов, 17-β-эстрадиола и эстриола в плазме крови
в сравнении с показателями

Группы обследованных женщин	ПГF _{2α}	ПGE ₁
Больные миомой матки, осложненной кровотечением (до лечения), n = 40	0,041 ± 0,045	0,672 ± 0,055
Больные миомой матки, осложненной кровотечением (после лечения), n = 40	0,205 ± 0,024	0,368 ± 0,031
Здоровые женщины (общая группа), n = 33	0,126 ± 0,009	0,323 ± 0,036
Достоверность различий по группам		
p1-2 <	0,001	0,001
p1-3 <	0,001	0,001
p2-3 <	0,02	*

Примечание: * — различия статистически недостоверны (p > 0,05).

го характера — у одной больной (4,2%). У больных (25%) эндометрий характеризовался секреторными изменениями.

Кроме того, у 5 из 24 больных, подвергнутых операциям (20,9%), при гистологическом исследовании отмечалось сочетание миомы матки с внутренним эндометриозом.

После проведенного индометацином лечения всем больным повторно проводился забор крови для определения ПГ и эстрогенов. В таблице № 29 приведены результаты определения содержания ПГ и эстрогенов в крови больных миомой матки, осложненной кровотечением, до и после лечения индометацином, в сравнении с показателями здоровых женщин.

Из приведенных данных видно, что в результате лечения индометацином уровня содержания в крови всех фракций ПГ, а также 17-β-эстрадиола, значительно и достоверно снизилось. Содержание эстриола в крови больных после лечения понизилось, однако различия статистически недостоверны.

Для того, чтобы лучше представить характер сдвигов в содержании ПГ у больных, получавших индометацин, мы выразили показатели больных до и после лечения в процентном

Таблица 29

больных миомой матки, осложненной кровотечением, до и после лечения у здоровых женщин ($M \pm m$), нг/мл

ПГА ₁	Сумма ПГ	17-β-эстрадиол	Эстриол
1,148 ± 0,068	2,261 ± 0,074	0,318 ± 0,037	1,177 ± 0,086
0,849 ± 0,058	1,422 ± 0,062	0,211 ± 0,019	0,998 ± 0,079
0,583 ± 0,064	1,032 ± 0,144	0,172 ± 0,023	1,082 ± 0,104
0,02	0,001	0,05	*
0,001	0,001	0,02	*
0,02	0,05	*	*

исчислении, приняв за 100% средние уровни фракции ПГ в крови здоровых женщин.

Наиболее высокий градиент снижения (разница между средними уровнями до и после лечения, выраженная в процентах) имел место со стороны ПГF_{2α} — 187,3%. Для ПГЕ₁, ПГА₁ и суммарных ПГ он равнялся соответственно 94,1%, 53,3% и 81,3%. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных миомой матки, осложненной кровотечением, индометацин оказывает наибольший ингибирующий эффект на биосинтез ПГ группы F, в меньшей степени влияя на продукцию в организме больных ПГ группы E и еще менее значительно — на биосинтез ПГ группы A.

Уровни фракций ПГ в крови больных миомой матки, осложненной кровотечением, после проведенного лечения индометацином, по отношению к средним показателям здоровых женщин, приняты за 100%, для ПГF_{2α}, ПГЕ₁, ПГА₁ и суммарных ПГ составляли соответственно 162,7 ± 19,0%, 113,9 ± 9,6%, 145 ± 9,9 и 137,8 ± 6,0%.

Эти и приведенные в табл. № 29 данные показывают, что в результате лечения индометацином лишь уровень ПГЕ₁ при-

ближается к показателям здоровых женщин, тогда как остальные фракции ПГ существенно превышают норму.

С целью оценки эффективности индометацина при лечении больных миомой матки, осложненной кровотечением, проанализирована результативность гемостатической терапии у 40 больных контрольной группы, средний возраст и характер менструальной функции были соответственно $44,2 \pm 1,5$ г, менархе — $14,3 \pm 0,3$, а продолжительность цикла составила $26,3 \pm 0,2$ дня при средней длительности месячных — $4,5 \pm 0,3$ дня. Среди больных контрольной группы 37 женщин (92,5%) рожали, 35 больных (87,5%) перенесли от 1 до 10 аборт. Из перенесенной и сопутствующей экстрагенитальной патологии следует выделить значительную частоту нарушений жирового обмена — 13 (32,5%), гипертонической болезни — 9 (22,5%), лабильной гипотензии — 6 (15%).

В результате проведения консервативной гемостатической терапии остановка кровотечения на 5-е сутки была достигнута у 18 больных контрольной группы (45%). У 22 больных контрольной группы (55%) консервативное лечение было неэффективным, что послужило основанием к проведению лечебно-диагностических выскабливаний 12 больным (30%). В 7 случаях (17,5%) произведено радикальное хирургическое лечение. Трех больным (7,5%) проводились внутриматочные вливания раствора йода.

Результаты гистологических исследований удаленных препаратов у 7 прооперированных больных контрольной группы были следующие: множественная миома матки с субмукозными узлами — 3 (7,5%), миома матки в сочетании с внутренним эндометриозом — 2 (5%), железистая гиперплазия эндометрия с аденоматозным полипом — 1 (2,5%).

У 7 из 22 больных контрольной группы с неэффективным результатом лечения (17,5%) в яичниках обнаружены различные кистозные изменения. При гистологическом исследовании соскобов из полости матки у 12 больных контрольной группы выявлено: железистая гиперплазия эндометрия — 5 (12,5%), эндометрий в состоянии неполноценной секреции — 1 (2,5%), атрофический эндометрий — 1 (2,5%), полипоз эндометрия — 3 (7,5%). Кроме того, в одном наблюдении обнаружен полип цервикального канала. Шести больным, страдающим гиперполименореей на фоне миомы матки, по-

сле выписки из стационара был рекомендован прием индометацина при последующих месячных. Размеры опухоли матки в этой группе больных были в пределах от 6 до 12 недель беременной матки (в среднем $8,3 \pm 2,3$). Отдаленные результаты наблюдений за указанными больными (от 4 до 12 месяцев) показали, что на фоне приема индометацина у 5 из 6 больных менструальная функция нормализовалась, а у четырех из них отмечен регресс опухоли. В качестве примера приводим анализ клинического наблюдения больной М., 30 лет. Поступила в отделение с диагнозом: множественная миома матки с симптомами вторичной альгоменореи. При поступлении больная жаловалась на выраженные боли внизу живота накануне и во время менструаций, проявляющихся в виде обильных циклических кровотечений продолжительностью до 10–12 дней. Считает себя больной в течение 2 лет, с тех пор как изменился характер менструаций (увеличилась их продолжительность, стали беспокоить боли накануне и во время месячных). Менструации с 14 лет, регулярные, по 3–5 дней, обильные, малоблезненные. Половая жизнь с 23 лет, брак второй. Не беременела. Неоднократно лечилась амбулаторно и стационарно по поводу аднексита и первичного бесплодия. С момента вступления во второй брак стали появляться задержки месячных до 2 месяцев. Больная получала соответствующую терапию, включая гормональную, однако ее состояние не улучшалось. Произведена операция по удалению парауретральной кисты, оперирована по поводу предполагаемого склерокистоза яичников. Во время операции диагноз не подтвердился, обнаружены подбрюшинные узлы на матке, которые были удалены.

Рост 163 см, вес 56 кг. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Матка при осмотре плотная, бугристая, увеличена, как при 11 неделях беременности. 15.06 началась менструация в виде обильного кровотечения с сильными болями. Больной назначен индометацин по 25 мг 3 раза в день, в течение 5 суток. Во время менструации с приемом индометацина кровопотеря была умеренной, более практически не было; на 5-е сутки менструация прекратилась. Из побочных явлений отмечала умеренные тошноты. При выписке величина матки оставалась прежней. В удовлетворительном состоянии больная выписана домой, рекомендован прием индометацина при последующих менструациях в течение 4 циклов.

Результаты радиоиммунологического определения ПГ в крови: забор крови: ПГФ_{2α} — 0,7220 нг/мл, ПГЕ₁ — 0,300 нг/мл, ПГА₁ — 1,400 нг/мл, сумма ПГ — 2,440 нг/мл. Забор крови через четыре дня повторно: ПГФ_{2α} — 0,380 нг/мл, ПГЕ₁ — 0,400 нг/мл, ПГА₁ — 0,920 нг/мл, сумма ПГ — 1,700 нг/мл. При контрольном осмотре через 5 месяцев больная отмечает, что при приеме индометацина менструации продолжают по 4 дня, в умеренном объеме, безболезненно. При бимануальном осмотре матка увеличена, как при 8 неделях беременности, плотная, бугристая, безболезненная.

Завершая изложение данного раздела работы, необходимо отметить, что у больных миомой матки, осложненной кровотечением, содержание в крови всех изученных ПГ и 17-β-эстрадиола было значительно повышено по сравнению со здоровыми женщинами. Уровни ПГ в крови больных миомой матки с кровотечением были выше, чем в группе больных без кровотечения, однако достоверность различий касается лишь ПГА₁ и суммарных ПГ.

Из всех изучаемых фракций ПГ при миоме матки, осложненной кровотечением, наиболее существенно увеличено содержание в крови ПГФ_{2α}.

Назначение индометацина больным миомой матки, осложненной кровотечением, привело к наступлению гемостаза у 77,5% больных, тогда как в контрольной группе этот показатель составил лишь 45%. На фоне приема индометацина происходило достоверное снижение содержания ПГ всех фракций, не достигающее, однако, показателей здоровых женщин (за исключением ПГЕ₁). Наиболее значительно индометацин влиял на уровень ПГФ_{2α} в крови больных, в меньшей степени снижались уровни ПГЕ₁ и ПГА₁. Ретроспективный анализ результативности лечения больных индометацином, с учетом данных гистологических исследований, указывает на то, что грубые морфологические изменения эндо- и миометрия преопределяют неэффективность гемостатической терапии.

Правильное назначение индометацина (прием после еды, запивая молоком) в комплексе с аскорбиновой кислотой позволяет свести до минимума частоту побочных явлений у бо-

льных; и в одном случае побочные явления и индивидуальная непереносимость препарата не потребовали его отмены.

Таким образом, применение индометацина в терапии маточных кровотечений у больных миомой матки позволяет констатировать достаточно высокую гемостатическую эффективность данного негормонального метода лечения. Использование индометацина с целью коррекции нарушений простагландиногенеза у больных миомой матки, страдающих гиперполименореей, свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на клиническое течение заболевания, позволяющем в отдельных случаях добиваться регресса опухоли.

7.7. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Побочные явления у женщин при приеме ИСПГ проявляются в 20–30% случаев. Из всех препаратов группы лучше всего больными переносятся кетопрофен, напроксен и ибупрофен (Н. Г. Богдашкин, А. Ф. Ефименко, 1980). С точки зрения клинических эффектов и возникновения побочных явлений наиболее полно изучен индометацин. При его приеме возможно появление головных болей, головокружений, гастралгий, тошноты и поноса.

Как уже отмечалось, индометацин иногда вызывает у больных головокружение, развитие которого даже в легкой форме может служить поводом для отмены препарата у лиц, чья профессия требует повышенного внимания. Для женщин, находящихся на стационарном лечении, желательным является постельный режим и контроль за артериальным давлением. Для исключения и уменьшения побочных действий ИСПГ их прием следует проводить после еды, запивая молоком. При приеме индометацина мы рекомендуем одновременное назначение большим аскорбиновой кислоты, по 0,1–0,2 г внутрь на прием, за час до принятия индометацина. Введение больным аскорбиновой кислоты значительно уменьшает частоту возникновения диспептических расстройств при применении ИСПГ. В случаях крайней необходимости приема индометацина у больных с со-

путствующей патологией желудочно-кишечного тракта возможно его назначение одновременно с альмагелем. В случаях непереносимости индометацина следует назначать ибупрофен. Основным преимуществом ибупрофена является его хорошая переносимость: имеются сообщения о его успешном применении даже у больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. Побочные явления при его приеме возникают крайне редко и включают диспептические явления, расстройства чувства вкуса, головные боли и кожные сыпи, которые обычно исчезают при отмене препарата.

В тех случаях, когда у больных возникают непереносимость или выраженные побочные явления от приема индометацина или мефенамовой кислоты (частота побочных действий примерно одинакова), предпочтение в дальнейшем лечении следует отдать ибупрофену или другим препаратам его подгруппы (кетопрофен, напроксен).

Важное значение при лечении больных с применением ИСПГ имеет индивидуальный подбор препарата; особое внимание необходимо уделять противопоказаниям к приему того или иного ИСПГ, его терапевтической эффективности и дозировке.

7.8. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Существует ряд противопоказаний к применению ИСПГ, среди которых можно выделить абсолютные и относительные (Н. Г. Богдашкин и др., 1980).

При абсолютных противопоказаниях прием ИСПГ запрещается. При относительных противопоказаниях допустимо применение определенных, индивидуально подобранных ИСПГ под контролем врача.

Абсолютными противопоказаниями к применению ИСПГ, за исключением фенилалкановых кислот (ибупрофен, кетопрофен, напроксен), являются язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, а также язвенные поражения любых отделов кишечника. Это связано с возможностью ulcerогенного

действия ИСПГ на слизистые пищеварительного тракта. В литературе описаны случаи, когда на фоне длительного и интенсивного лечения больных препаратами этой группы возникали желудочные и кишечные кровотечения, однако в нашей практике мы не встречали столь серьезных осложнений. Для фенилалкановых кислот основными противопоказаниями к применению, помимо язвенной болезни желудка, являются паренхиматозные поражения почек.

К относительным противопоказаниям к приему ИСПГ, и в первую очередь — идометацина, следует отнести психические расстройства, эпилепсию, паркинсонизм и некоторые другие нервно-психические расстройства. У больных со склонностью к бронхоспазмам прием индометацина способен ухудшить общее состояние, в связи с чем его не следует назначать данной категории больных. К относительным противопоказаниям принадлежит также целый ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта, при которых отмечаются тошнота, рвота, понос и гастралгии. Во всех случаях рекомендуется отдавать предпочтение ибупрофену, который фактически не имеет абсолютных и относительных противопоказаний и хорошо переносится больными даже при его длительном применении.

В заключение следует отметить, что ингибиторы синтеза простагландинов хотя и обладают некоторыми побочными действиями, при правильном назначении дают достаточный терапевтический эффект при лечении некоторых гинекологических заболеваний, что позволяет рекомендовать данные препараты к широкому применению в гинекологии.

В заключение необходимо заметить, что одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний является миома матки, патогенез которой окончательно не выяснен. По мнению ряда отечественных исследователей (Л. Н. Василевская, 1979, 1980; Е. М. Вихляева, 1980 и др.), в патогенезе миомы матки принимает участие целый комплекс разнообразных факторов. Как при любом заболевании, влияние этих факторов может проявляться на любом из уровней интеграции человека: организменном, системном, органном, структурно-функциональном, тканевом, клеточном и субклеточ-

ном. Большинство выполненных до настоящего времени исследований, посвященных миоме матки, позволило составить довольно четкие представления о степени вовлеченности в патологический процесс названных уровней, за некоторым исключением двух последних. Новые данные в литературе свидетельствуют о том, что в современных представлениях о патогенезе и клинике миомы матки акцент смещается в сторону изучения местных, локальных, тканевых факторов, способствующих развитию опухоли (Г. А. Савицкий и др., 1980, 1981; А. Л. Тихомиров, И. А. Казанцева, 1981, и др.).

Основные итоги современного этапа изучения морфо- и патогенеза миомы матки характеризуются признанием неспецифичности гиперпластических изменений у значительного числа больных (Е. М. Вихляева, 1980). Существенные различия в путях возникновения опухоли и формирования в последующем типичных клинико-патогенетических вариантов роста и развития миомы матки порождают закономерные вопросы: что же объединяет больных, помимо наличия у них опухоли, в общую, единую группу? Что выступает в качестве эквивалента неспецифичности в патогенезе миомы матки?

В поисках ответов на эти вопросы наше внимание было обращено к ПГ — новому чрезвычайно интересному классу биологически активных веществ. Поэтому выяснение состояния процессов биосинтеза ПГ с учетом продукции эстрогенов у больных с миомой матки способствует, с одной стороны, лучшему пониманию истинного значения эстрогенного компонента при миоме, а с другой, — определению роли ПГ в патогенезе заболевания и его клинических проявлений. В доступной литературе мы встретили лишь одну работу, фрагментом которой явилось изучение содержания ПГФ_{2α} и ПГЕ₁ в эндометрии больных миомой матки (Willman et al., 1976). Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что у больных миомой матки, осложненной кровотечением, активность указанных ПГ в эндометрии резко повышена. Однако какова активность ПГ периферической венозной крови у больных миомой матки и какова гемостатическая эффективность ингибиторов синтеза ПГ при лечении больных мио-

мой матки, осложненной кровотечением, — в литературе мы не обнаружили ответов на эти вопросы. Наши исследования показали, что в патогенезе миомы матки нарушения простагландиногенеза действуют однонаправленно с гиперпродукцией эстрогенов. Косвенным подтверждением причастности ПГ к патогенезу миомы матки могут служить данные работы Ю. Ф. Борисовой и др. (1981), в которой изучены особенности липидного обмена при данном заболевании. Авторами установлено, что содержание общих липидов в крови больных повышено, но при этом отмечается относительное снижение содержания фосфолипидов и эфиров холестерина. Последние, как известно, являются основным эндогенным субстратом, из которого образуются предшественники ПГ — полиненасыщенные жирные кислоты (И. С. Ажгихин, 1978, и др.).

Исходя из этого, можно полагать, что снижение содержания в крови больных миомой матки фосфолипидов и эфиров холестерина является следствием и интенсивной утилизацией для биосинтеза ПГ, способствующей возникновению и развитию опухоли. Проанализировав полученные нами результаты, нельзя не упомянуть об интересном сообщении Н. П. Скакун (1981). Суть его состоит в том, что бутирилхолинэстераза (фермент, участвующий, кроме всех прочих свойств, в инактивации ацетилсалициловой кислоты — ингибитора синтеза ПГ) из большого ряда представленных нозологических единиц проявляет повышенную активность при *миоме матки и гипертонической болезни*.

Общеизвестно, что при гипертонической болезни содержание в крови больных прессорных ПГ значительно увеличено. Результаты нашего исследования демонстрируют, что и при миоме матки отмечается преобладающее возрастание уровня ПГF_{2α}. Таким образом, в основе указанных двух заболеваний лежат одноптипные нарушения: изменения в соотношениях прессорных и депрессорных ПГ в сторону увеличения ПГ группы F. Следовательно, логично предполагать, что генетически обусловленное повышение активности ферментных систем, инактивирующих экзогенные или эндогенные ингибиторы синтеза ПГ, может являться одним из патогенетических

факторов и миомы матки, и гипертонической болезни. Видный онколог Л. М. Шабад (1979) высказывает убеждение, что рассмотрение вопросов патогенеза доброкачественных опухолей необходимо проводить с позиций общей теории бластомогенеза, так как доброкачественные опухоли являются во многих случаях лишь этапом развития злокачественных новообразований. Автор считает, что гормональная гиперплазия является физиологическим прототипом, с извращения которого начинается опухолевый рост, а в его патогенезе ведущую роль играют местные механизмы, реализующиеся в тех или иных клетках. С этой точки зрения, созвучной с результатами нашего исследования, достаточно убедительны данные Sanders и соавт. (1980), установивших, что при злокачественных новообразованиях женских половых органов содержание в крови больных ПГФ значительно повышено, а с прогрессом заболевания его концентрация параллельно увеличивается. Увеличение продукции ПГ группы E при опухолевых заболеваниях матки, которым свойственно подавлять клеточный и гуморальный иммунитет (Goodwin et al., 1980), объясняет типичное состояние иммунодефицита в организме больных (Л. Н. Василевская, З. М. Александрова, 1979; Я. З. Зайдиева и др., 1979; Lunow, 1979; Laurentaci et al., 1980).

Последнее обстоятельство является тем необходимым условием, которое обеспечивает «выживаемость» опухоли и предотвращает ее отторжение организмом. Таким образом, следует подчеркнуть, что гиперпродукция ПГ в матке вызывается не только влиянием повышенной секреции эстрогенов, но и в результате воздействия различных травматических факторов, повреждающих рецепторный аппарат матки (аборты, осложненные роды, хирургические вмешательства на органах малого таза и т. д.).

В настоящее время правомочно утверждать, что между гиперпродукцией ПГ и воспалительными реакциями в тканях существуют тождественные взаимоотношения (А. М. Чернух, 1979).

Таким образом, воспалительные заболевания гениталий являются тем неблагоприятным фоном, при котором гиперп-

продукция ПГ нередко приводит к гиперпластическим процессам в матке. Избыточная продукция ПГ у больных миомой матки вызывает нарушения трофики эндометрия, патологически влияя на локальную систему гемостаза, что, по нашему мнению, и обуславливает возникновение у них геморрагических проявлений (Н. Г. Богдашкин и др., 1980, 1981).

akusher-lib.ru

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Абрамченко В. В., Новиков Ю. И., Донцов Н. И. Новые клинико-гистерографические данные о механизме действия простагландинов на сократительную деятельность матки. — В кн.: Тез. докл. I Всесоюзной конф. «Простагландины в эксперименте и клинике». — М., 1978. — С. 121–122.

Абрамченко В. В., Новиков Ю. И., Донцов Н. И. Клинические аспекты применения простагландина $F_{2\alpha}$ в акушерской практике. — В кн.: Тез. докл. I Всесоюзной конф. «Простагландины в эксперименте и клинике». — М., 1978. — С. 124–126.

Абрамченко В. В., Донцов Н. И. Опыт сочетанного применения простагландина $F_{2\alpha}$ и адреномиметиков в комплексной терапии слабости родовой деятельности. — В кн.: Тез. докл. Всесоюзной конф. «Простагландины в эксперименте и клинике». — М., 1987. — С. 111–114.

Абрамченко В. В., Новиков Ю. И., Донцов Н. И. и др. Опыт применения простагландина $F_{2\alpha}$ (энзапроста) при ведении осложненных родов // Венгерская фармакотерапия, 1979, № 4. — С. 21–26.

Абрамченко В. В., Новиков Ю. И., Корхов В. В., Макушева В. П. Роль простагландинов в регуляции репродуктивной функции женщины. — В кн.: Современные аспекты регуляции репродуктивной функции женщины. — Ереван, 1980. — С. 21–25.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И. Местное применение простагландинов $F_{2\alpha}$, E_2 , 15-метил $F_{2\alpha}$ для подготовки беременных к родам. — В кн.: Мат. Конф. медиков Грузии. — Тбилиси, 1981. — С. 12–13.

Абрамченко В. В., Новиков Ю. И. Новые способы родовозбуждения // Сов. Медицина, 1981, № 5. — С. 61–62.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И., Омельянюк Е. В., Аннамов М. М. Состояние сердечно-сосудистой системы матери и плода при пероральном, внутривенном и местном применении простагландинов // Здравоохранение Туркменистана, 1981, № 7. — С. 29–32.

Абрамченко В. В., Хечинашивли Г. Г., Волков Ю. Л., Новиков Е. И. Современные методы подготовки беременных к родам. — Методические рекомендации. — Л., 1982. — С. 10.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И., Корхов В. В., Макушева В. П. Экспериментальные и клинические данные о применении простагландинов в акушерстве // Пед. акуш. и гинекология (Украина), 1982, № 3. — С. 8–12.

Абрамченко В. В., Донцов Н. И., Новиков Е. И. и др. Опыт регуляции родовой деятельности простагландинами $F_{2\alpha}$ и E_2 // Здрав. Туркменистана, 1982, № 3. — С. 16–19.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И. Использование простагландинов в акушерстве // Акушерство и гинекология, 1982, № 9. — С. 21–25.

Абрамченко В. В., Новиков Ю. И., Корхов В. В., Макушева В. П. Клинические и экспериментальные данные о механизме действия простагландина $F_{2\alpha}$ (энзапроста) на сократительную деятельность матки // Венгерская фармакотерапия, 1981, № 3. — С. 45–49.

Абрамченко В. В., Бескровная Н. И., Новиков Е. И., Шлепаков В. М. Применение простагландинов в акушерско-гинекологической практике. Методические рекомендации. — Л., 1984. — С. 7.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И. Методы подготовки беременных к родам // Акуш. и гинекология, 1984, № 7. — С. 18–24.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И. Место применения простагландинов для родовозбуждения и подготовки беременных к родам // Пед., акушерство и гинекология, 1984, № 4. — С. 51–52.

Абрамченко В. В., Корхов В. В., Макушева В. П., Новиков Е. И. Опыт применения нового препарата простенона для подготовки беременных к родам // Здравоохранение Сов. Эстонии, 1985, № 6. — С. 12–17.

Абрамченко В. В., Алипов В. И., Иришин В. В. Профилактика гипотонических кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах у рожениц, угрожаемых по кровотечению, отечественным препаратом простеноном. — В кн.: Акушерские кровотечения. Пленум Правления Всесоюзного научн. общества акуш.-гин. — Ташкент, 1986. — С. 44–47.

Абрамченко В. В., Корхов В. В., Макушева В. П., Раявээ О. Л. К механизму регуляции сократительной активности миометрия сочетанным применением простенона и бета-адреномиметика. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Всесоюзный симпозиум. — Таллинн, 1986. — С. 11–12.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И., Корхов В. В., Макушева В. П. Индукция родов вагинальным применением простагландинов. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Всесоюзный симпозиум. — Таллинн, 1986. — С. 21–22.

Абрамченко В. В., Иришин В. В., Тумасова Ж. Н. Применение нового отечественного препарата простенона для профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Всесоюзный симпозиум. — Таллинн, 1986. — С. 8–9.

Абрамченко В. В., Лилле Ю. Э., Майер М. Я. и др. Показания к применению нового отечественного препарата простенона в акушерской практике. — В кн.: Тез. докл. XI съезда акуш.-гин. Эстонии — Таллинн, 1987. — С. 4–5.

Абрамченко В. В., Алипов В. И., Махиненко А. А., Иришин В. В. Профилактика гипотонических кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах. — В кн.: Тез. докл. XI съезда акуш.-гин. Эстонии, 1987. — С. 67–68.

Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г. Простагландины и репродуктивная система женщины. — Киев: Изд-во «Здоров'я», 1988. — С. 168.

Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Цой В. А. и др. Применение простагландинов в акушерстве. Методические рекомендации. — Л., 1989. — С. 18.

Абрамченко В. В. Простенон. Синтез, свойства, применение. Коллективная монография. — Таллинн: «Валгус», 1989.

Абрамченко В. В., Цой В. А., Голумб С. Б. Особенности сократительной деятельности матки и активность плацентарных ферментов при родостимуляции простеноном // Мед. журнал Узбекистана, 1989, № 1. — С. 31–34.

Абрамченко В. В., Мухамедова Ш. С. Клинический опыт применения простенона в последовом и раннем послеродовом периодах для профилактики кровотечений // В кн.: Мат. докл. XIX научной сессии, посвященной проф. Д. О. Отга. — Л., 1990. — С. 77–78.

Абрамченко В. В., Алипов В. И., Иришин В. В., Серяков М. Г. Профилактика гипотонических кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах простеноном // Акуш. и гин., 1990, № 3. — С. 42–44.

Абрамченко В. В., Мухамедова Ш. С. Новый метод профилактики кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах. — В кн.: Мат. III съезда акуш.-гин. Грузии. — Тбилиси, 1990. — С. 66.

Абрамченко В. В., Мухамедова Ш. С. Применение ПГЕ₂ и F₂_α для профилактики акушерских кровотечений // Мед. журн. Узбекистана, 1990, № 10. — С. 40–41.

Абрамченко В. В., Мухамедова Ш. С. Профилактика последовых и послеродовых кровотечений простеноном. — В кн.: Акт. вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. — Л., 1991. — С. 90–92.

Абрамченко В. В. Современные методы подготовки беременных к родам. — Л., 1991, 160 л.

Ажгихин И. С. Простагландины. — М.: Медицина, 1978.

Алексеева Н. П., Макоева Л. Д. Влияние эндогенных простагландинов на сердечно-сосудистую систему // Сов. Медицина, 1980, № 2. — С. 96–102.

Бассалык Л. С., Кузьмина З. В., Муравьева Н. И. и др. Рецепторы стероидных гормонов в доброкачественных и злокачественных опухолях молочной железы и матки // Вестник АМН СССР, 1980, № 6. — С. 82–84.

Богдашкин Н. Г., Ефименко А. Ф. Применение ингибиторов синтеза простагландинов в гинекологии (методические рекомендации). — Харьков, 1980.

Богдашкин Н. Г., Веретюк Н. И. Применение предшественников простагландинов в комплексе профилактики и лечения слабости родовой деятельности (методические рекомендации). — Харьков, 1982.

Ботвин М. А. Применение окситоцина и простагландина F₂_α для вызывания родов: Автореф. дис. канд. — М., 1975.

Бохман Я. В., Вишневский А. С. Патогенез гиперпластических процессов и рака эндометрия. — В кн.: Комплексное ле-

чение при гиперпластических процессах и раке эндометрия. — М.: Медицина, 1979. — С. 6–51.

Бочкарева Е. В. Взаимосвязь простагландинов и нарушений липидного обмена у больных коронарным атеросклерозом: Автореф. дис. канд. — М., 1980.

Брехман Г. И. Миома матки и экстрагенитальная патология // Акуш. и гинекология, 1978, № 6. — С. 19–23.

Василевская Л. Н. Современные аспекты патогенеза и лечения больных миомой матки. — В кн.: Миома матки. — М., 1980. — С. 3–13.

Вихляева Е. М., Василевская Л. Н. Миома матки. — М.: Медицина, 1981.

Гелинг Н. Г. Простагландины и сердце (обзор литературы). Экспресс-информация ВНИИМИ // Проблемы кардиологии, 1980, № 3. — С. 1–23.

Голошапова О. В. Лечение первичной слабости родовой деятельности ПГФ_{2α} — Акуш. и гин., 1977, № 5. — С. 23–27.

Гуриев Т. Д. Применение ПГФ_{2α} и его аналога 15-метил-ПГФ_{2α} для прерывания беременности в поздние сроки: Автореф. дис. канд. — М., 1977.

Короза Г. С. Действие простагландинов, выделенных из животного сырья, на сократительную деятельность матки. — В кн.: Простагландины. — Рига, 1974. — С. 69–71.

Кудрин А. Н., Персианинов Л. С., Короза Г. С. Механизмы стимулирующего действия простагландина F_{2α} на сократительную деятельность матки. Акуш. и гин., 1973, № 11. — С. 1–7.

Кудрин А. Н., Короза Г. С., Чернуха Е. А., Герсамия Т. В. Действие ПГФ_{2α}, окситоцина, вертазина на изолированный миометрий человека и влияние их на стимулирующие эффекты дроперидола, диазепамы, фентанила // Акуш. и гин., 1979, № 1. — С. 10–13.

Лакин К. М., Макаров В. А., Безуглов В. В. и др. Влияние простагландинов на агрегацию тромбоцитов. — В кн.: Тезисы докл. Всесоюзного симпозиума «Простагландины и кровообращение». — Ереван, 1980. — С. 62–63.

Леонов Б. В. Возможная роль простагландинов в некоторых процессах онтогенеза и эмбриогенеза. — В кн.: Половые гормоны и гормоноподобные соединения в раннем эмбриогенезе. — М.: Медицина, 1979. — С. 41–46.

Марков Х. М. Современное состояние учения о простагландинах // Пат. физиол. и экспер. терапия, 1979, вып. 5. — С. 3—14.

Мацуганова Т. Н., Радионов Ю. Я. Содержание простагландина E_1 в плазме крови беременных при позднем токсикозе // Здравоохр. Белоруссии, 1977, № 9. — С. 34—36.

Михайленко Е. Т., Чернега М. Я. Стимуляция синтеза эндогенных простагландинов — важный путь профилактики и лечения слабости родовой деятельности // Акуш. и гин., 1979, № 1. — С. 7—10.

Михайленко Е. Т., Чернега М. Я. Комплексное применение ингибиторов синтеза простагландинов в терапии невынашивания беременности. — В кн.: Тезисы докл. Пленума правления ВНОАГ «Невынашивание беременности». Волгоград. — М., 1980. — С. 108—109.

Морозов Ю. В. Пути получения и области применения простагландинов. МРЖ, раздел «Эндокринология», 1980, № 5. — С. 3—9.

Персианинов Л. С., Ломова М. А., Леонов Б. В. Простагландины и сократительная деятельность матки. — Акуш. и гин., 1972, № 4. — С. 3—8.

Персианинов Л. С. Роль простагландинов в регуляции репродуктивной функции женщины // Акуш. и гин., 1977, № 8. — С. 4—9.

Побединский Н. М., Чернуха Е. А., Крутьковская Н. П., Волобуев А. И. Влияние простагландинов на функциональное состояние маточных труб у женщин, страдающих бесплодием. — В кн.: Тезисы докл. I Всесоюзной конференции «Простагландины в эксперименте и в клинике». — М., 1978. — С. 161—162.

Окоев Г. Г., Хачикян М. А., Зыкова В. П., Фанченко Н. Д. О роли эндогенных простагландинов в регуляции репродуктивной функции женщины. — В кн.: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума «Простагландины и кровообращение». — Ереван, 1980. — С. 137—138.

Савицкий Г. А., Морозов В. В., Свечникова Ф. А. «Опухолевый фактор» при миоме матки (миома матки как активный компонент системы опухоль — матка). — Акуш. и гинек., 1980, № 1. — С. 35—37.

Филимонов В. Г. Патогенез нарушений сократительной функции матки в аспекте современных представлений о ком-

пенсаторно-защитных свойствах организма: Автореф. дис. докт. — М., 1976.

Федоров Н. А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов. — М.: Медицина, 1979.

Чуб В. В., Курский М. Д., Шуба М. Ф., Антоненко С. Г. Некоторые аспекты механизма действия простагландинов на клетки миометрия. — В кн.: Тезисы докл. VI съезда акуш.-гин. УССР. — Киев, 1977. — С. 237–238.

Юдаев Н. А., Горчакова В. Н. Простагландины. — В кн.: Биохимия гормонов и гормональная регуляция (под ред. Н. А. Юдаева). — М.: Наука, 1976. — С. 300–325.

Якубович Д. В., Кондриков Н. И. Структурно-функциональные особенности эндометрия больных миомой матки на ранних этапах выявления опухоли и при лечении норстероидами // Акуш. и гинек., 1980, № 1. — С. 41–42.

Abel M. N., Lelly R. W. // Prostaglandins, 1980. — V. 18. — P. 821–828.

Andersson K. E. // Acta Obstet. Scand., (Suppl.), 1979. — V. 87. — P. 101–104.

Attolah A. A., Lee J. B. // Prostaglandins, 1980. — V. 19. — P. 311–313.

Beazley J. M., Dewhurst C. C., Gillespie A. // Brit. Cwlth., 1970. — V. 77. — P. 193–199.

Bergström S., Danielsson H., Samuelsson B. // Biochim. Biophys. Acta., 1964. — V. 90. — P. 207–210.

Bygdeman M. // Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1979. — V. 87. — P. 33–38.

Bygdeman M. Prostaglandins in fertility regulation. In: Recent advances in fertility regulation. — Geneva, 1981. — P. 31–319.

Bygdeman M. // Eicosanoids and Reproduction (Ed. K. Hillier), 1987. — P. 63–73.

Calder A. // In: Recent advances in fertility Regulation. — Geneva, 1981. — P. 201–212.

Calder A. // In Eicosanoids and Reproduction (Ed. K. Hillier), 1987. — P. 184–195.

Castracane V. D., Jordan V. C. // Prostaglandins, 1976. — V. 12. — P. 243–252.

Carsten M. E., Miller J. D. // J. Biol. Chem., 1977. — V. 252. — P. 1576–1581.

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Chan W. Y., Dawood M. Y., Fuchs F.* // Am. J. Obstet. Gynecol., 1979. — V. 135. — P. 102–108.
- Csapo A. I., Pulkkinen M. O.* // Prostaglandins, 1979. — V. 18. — P. 479–490.
- Downie J. N., Poyser N. L., Wunderlich M.* // J. Physiol., 1974. — V. 236. — P. 465–466.
- Elder M. G., Karadia C.* // Brit. J. Obstet. Gynecol., 1979. — V. 86. — P. 645–647.
- Embrey M. P.* // Brit. Med. J., 1979. — V. 5704. — P. 256–258.
- Flower R. J.* // Pharm. Rev., 1974. — V. 26. — P. 33–67.
- Garfield R. T., Kannan M. S., Daniel E. E.* // Am. J. Physiol., 1980. — V. 238. — P. 81–86.
- Green K.* // Acta Obstet. Gynecol. Scand. (Suppl.), 1979. — V. 87. — P. 13–20.
- Green K., Bydgeman M., Topozada M., Wiqvist N.* // Am. J. Obstet. Gynecol., 1974. — V. 120. — P. 25–31.
- O'Herlly C., MacDonald H. N.* // Obstet. Gynecol., 1979. — V. 54. — P. 708–710.
- Karim S. M. M.* // Prostaglandins : Chemical and Biochemical Aspects, Baltimore, 1976. — P. 232.
- Kato Y.* // Acta Obstet. Gynaecol, Jap., 1980. — V. 32 — P. 75–84.
- Kaupila A., Poulakka J., Glikorkala D.* // Prostaglandins, 1979. — V. 18. — P. 655–661.
- Kennedy T. G.* // Eicosanoids and Reproduction (Ed. K. Hillier), 1987. — P. 73–89.
- Lauersen N. H.* // Acta Obstet. Gynecol. Scand. (Suppl.), 1979. — V. 1. — P. 1–36.
- Lundstrum V., Green K.* // Am. J. Obstet. Gynecol., 1978. — V. 130. — P. 640–646.
- MacKenzie I. Z., Embrey M. P.* // Brit. J. Obstet. Gynaecol., 1979. — V. 86. — P. 167–170.
- Moncada S., Higgs E. A., Vane J. R.* // Lancet, 1977. — V. 1. — P. 18–20.
- Mitchell M. D.* // Eicosanoids and Reproduction (Ed. K. Hillier), 1987. — P. 89–108.
- Pickles U. R., Hall W. J., Best F. A.* // J. Obstet. Gynaecol., Brit. Commonw., 1965. — V. 72. — P. 185–192.
- Poyser N. L.* // Eicosanoids and Reproduction (Ed. K. Hillier), 1987. — P. 1–30.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Pulkkinen M. O. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. (Suppl.), 1979. — V. 18. — P. 39–43.

Smith H. M. // Brit. J. Clin. Pract., 1980. — V. 34. — P. 18.

Vane J. R. // Nature, 1971. — V. 231. — P. 232.

Van Kets H., Thiery M., Derom R. et al. // Prostaglandins, 1979. — V. 18. — P. 893–907.

Willman E. A., Collins W. P., Clayton S. G. // Brit. J. Obstet., Gynaecol., 1976. — V. 83. — P. 337–341.

Wigqvist N., Lundstöm V., Green K. // Prostaglandins, 1975. — V. 10. — P. 615–617.

Zuckerman H., Reiss U., Atad J. et al. Obstet. Gynecol., 1978. — V. 51. — P. 311–314.

Glikorkala D., Poulakka J., Kauppila A. // Prostaglandins and medicine, 1981. — V. 6. — P. 217–221.

Uldbijerg N., Ulmsten U., Ekman G. // In: Eicosanoids and Reproduction (Ed. K. Hillier), 1987. — P. 163–184.