

Клинико-экспериментальное обоснование применения ингибиторов синтеза простагландинов

Л.Р.Абрамян

ГУ Институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург
Институт перинатологии, акушерства и гинекологии РА

375096, Ереван, ул. Маркарян, 6/2

Ключевые слова: клинико-экспериментальное обоснование, ингибиторы синтеза простагландинов, болеутоляющий эффект, напроксен, мисулид, мовалис, "tail-flick"

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 предотвращению преждевременных родов в патологическом прелиминарном периоде. Несколько препаратов с различными химическими структурами обладают способностью ингибировать синтез простагландинов. В частности, в акушерской практике 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, простаглицлина 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 [4].

Таким образом, к настоящему времени только две группы лекарственных средств заслуживают рассмотрения в качестве блокаторов сократительной функции матки: препараты бета-миметиков и ингибиторы синтеза простагландинов. Ингибиторы синтеза простагландинов, в частности нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), подавляют боль как слабую, так и умеренной интенсивности. Их максимальная эффективность намного ниже, чем

опиоидов, но к ним не развивается привыкания [1-3].

В то же время как в клинике, так и в эксперименте не проводилось исследований по изучению влияния различных ингибиторов синтеза простагландинов из группы НПВС на болевую чувствительность.

Материал и методы

Нами были применены ингибиторы синтеза простагландинов (ибупрофен, напроксен) в клинике для лечения патологического прелиминарного периода у 202 беременных женщин и у 200 беременных в группе сравнения (контрольная группа).

Экспериментальные исследования проведены на 44 интактных и беременных крысах.

Методика оценки болеутоляющего действия НПВС. Болеутоляющий эффект ингибиторов синтеза простагландинов (НПВС) оценивали по методике "tail-flick" [5]. При этом оценивали изменение латентного периода рефлекса отдергивания хвоста в ответ на термическое воздействие, наносимое в ограниченной области проксимальной трети хвоста крыс. В качестве термического воздействия использовали фокусированный пучок света от лампы накаливания мощностью 1000 Вт. Продолжительность латентного периода отдергивания хвоста, отражающего восприятие животными стимулов с аверсивным и ноцицептивным свойствами, определяли с помощью электронного таймера, который включался одновременно с подачей напряжения на лампу накаливания и выключался с помощью фотореле после смещения хвоста. Точность измерений составляла 0,01 сек. Общая продолжительность максимального термического воздействия не превышала 15 сек.

Латентный период реакции отдергивания хвоста (в сек) в ответ на локальное термическое воздействие у интактных и беременных крыс определяли до введения препарата и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин по-

сле введения НПВС или физиологического раствора (контрольная группа).

В эксперименте изучено влияние следующих НПВС на болевую чувствительность у крыс: ибупрофена, напроксена, месулида и моваписа [2].

Болеутоляющее действие токолитических доз НПВС при термическом воздействии определялось по классической методике «1aП-Шск» у intactных и беременных (18–20-й день беременности) крыс.

Предварительно были проведены контрольные опыты с введением физиологического раствора.

Результаты и обсуждение

Колебания продолжительности латентного периода реакции на термическое раздражение в контроле не превышали $\pm 9\%$. В результате исследований ибупрофена в дозах, эквивалентных средним терапевтическим, применяемым в клинике при различной интенсивности боли (соответственно 200, 400, 600 и 800 мг), было показано, что длительность латентного периода реакции на боль у беременных крыс была несколько выше (в среднем на 20%, $p < 0,05$), чем у небеременных.

Опыты с ибупрофеном. Препарат вводили внутрибрюшинно небеременным и беременным крысам в дозах, эквивалентных средним терапевтическим, применяемым в акушерской клинике при лечении патологического прелиминарного периода. Измерение латентного периода реакции на термическое воздействие определяли до введения препарата и через 15, 30,

45, 60, 90 и 120 мин после введения.

Установлено, что у небеременных крыс ибупрофен в дозах 50, 100, 150 мг/кг не вызывал достоверных изменений продолжительности латентного периода реакции. В дозе 200 мг/кг препарат вызывал гипералгезию на 30-й мин после введения.

У беременных крыс максимальное удлинение латентного периода реакции отмечалось на 45-й мин и составляло в дозе 50 мг/кг – $25,00 \pm 1,35\%$ ($p < 0,05$); 100 мг/кг – $20,00 \pm 1,80$ ($p < 0,05$) и в дозе 200 мг/кг – $22,00 \pm 0,88$ ($p < 0,05$). Уменьшение продолжительности латентного периода реакции на термическое раздражение до исходного уровня происходило на 90–120-й мин.

Таким образом, ибупрофен обладает антиноцицептивным эффектом только у беременных крыс. В то же время его действие было непродолжительным и не зависело от дозы в диапазоне 50–200 мг/кг. В дозах 400 мг/кг и выше ибупрофен обладает выраженным анальгетическим эффектом в течение 3–4 часов.

Опыты с напроксеном. Напроксен вводили небеременным и беременным крысам в дозах 50, 100, 150 и 250 мг/кг. У беременных животных максимальный эффект напроксена и возвращение показателей к исходному уровню отмечались в те же временные интервалы, что и у небеременных крыс. Максимальная продолжительность латентного периода реакции на боль в дозе 50 мг/кг превышала исходную на $39,8 \pm 1,91\%$ ($p < 0,05$); 100 мг/кг – на $34,1 \pm 1,31\%$; 150 мг/кг – на $27,00 \pm 1,34\%$ ($p < 0,05$) и в дозе 250 мг/кг – $24,1 \pm 1,41\%$ ($p < 0,05$) (рис. 1).

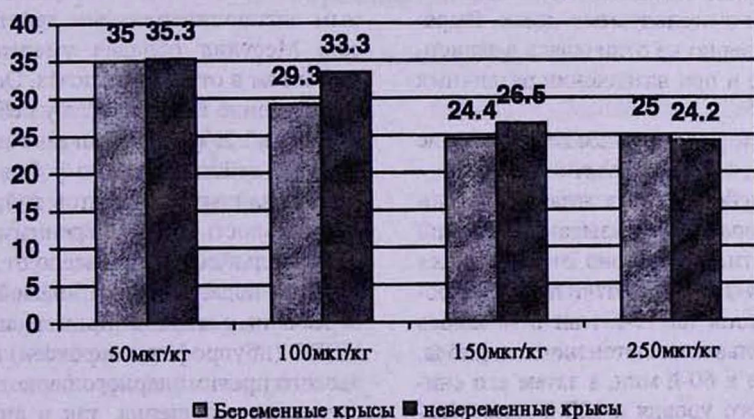


Рис. 1. Изменения латентного периода реакции на боль у беременных и небеременных крыс под воздействием различных доз напроксена

Таким образом, напроксен во всех группах животных обладал более выраженным и более продолжительным, чем ибупрофен, антиноцицептивным эффек-

том. При этом следует отметить, что в более низких дозах противоболевой эффект был выражен сильнее, чем в более высоких.

Опыты с месулидом. Месулид вводили внутрибрюшинно небеременным и беременным животным в дозах 5, 10 и 20 мкг/кг. Показано, что у интактных животных максимальный эффект отмечался на 60-й мин при введении 5 мкг/кг месулида, на 45-й мин при 10 мкг/кг и на 30-45-й мин при 20 мкг/кг. Увеличение латентного периода составило $22,00 \pm 0,50\%$ ($p < 0,05$); $22,00 \pm 0,80\%$ ($p < 0,05$) и $25,1 \pm 0,76\%$ ($p < 0,05$) от соот-

ветственно исходного уровня. К 90-120-й мин происходило возвращение показателей к исходным значениям. У беременных крыс время наступления максимального эффекта и увеличение продолжительности латентного периода реакции на боль достоверно не отличались от данных, полученных у небеременных животных (рис. 2).

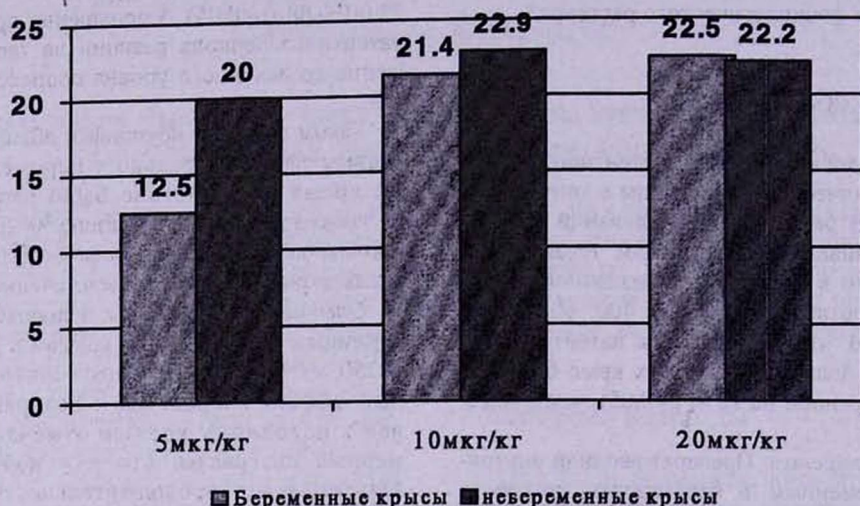


Рис. 2. Изменения латентного периода реакции на боль у беременных и небеременных крыс под воздействием различных доз месулида

Таким образом, месулид обладает умеренным болеутоляющим действием в исследуемых дозах. Выраженность эффекта достоверно не отличалась в зависимости от состояния крыс и при назначении различных доз препарата.

Опыты с мовалисом (мелоксикамом). Мовалис вводили в дозах 3,75; 7,5; 15 и 30 мкг/кг.

Установлено, что у небеременных животных в дозах 3,75 и 7,5 мкг/кг препарат не вызывал изменений болевой чувствительности, достоверно отличавшихся от контрольных. В дозах 15 и 30 мкг/кг после непродолжительной гипералгезии на 15-й мин отмечалось увеличение продолжительности латентного периода, достигающее максимума к 60-й мин, а затем его снижение до первоначального уровня к 120-й мин. Максимальное увеличение времени реакции на боль у беременных крыс, которым вводили мовалис в дозе 15 мкг/кг, составило $18,1 \pm 0,71\%$ ($p < 0,05$) от исходного, а в дозе 30 мкг/кг – $29,3 \pm 0,99\%$ ($p < 0,05$). Данные, полученные у беременных крыс, достоверно не отличались от результатов, полученных у интактных животных (рис.3).

Таким образом, среди исследованных ингибиторов

синтеза простагландинов (НПВС) наиболее выраженным антиноцицептивным действием обладал напроксен. Месулид обладал умеренным болеутоляющим эффектом в отдельных дозах. Эффект этих препаратов существенно не отличался у небеременных и беременных крыс. Ибупрофен оказывает умеренное болеутоляющее действие только у беременных крыс. У всех исследованных препаратов действие на болевую чувствительность было умеренным, относительно непродолжительным и не зависело от дозы (рис. 1-3).

При исследовании болевой чувствительности у беременных женщин применявшиеся нами дозировки НПВС (ибупрофен, напроксен) при лечении патологического прелиминарного периода как по данным субъективного ощущения, так и аналоговой шкалы боли отмечен их выраженный антиноцицептивный эффект. НПВС (месулид, мовалис) в клинических условиях мы не применяли. Применение ингибиторов синтеза простагландинов при патологическом прелиминарном периоде наряду с выраженным токолитическим действием препаратов приводит к уменьшению болевых ощущений у подавляющего большинства беременных, снижению психомоторного возбуждения и сокраще-

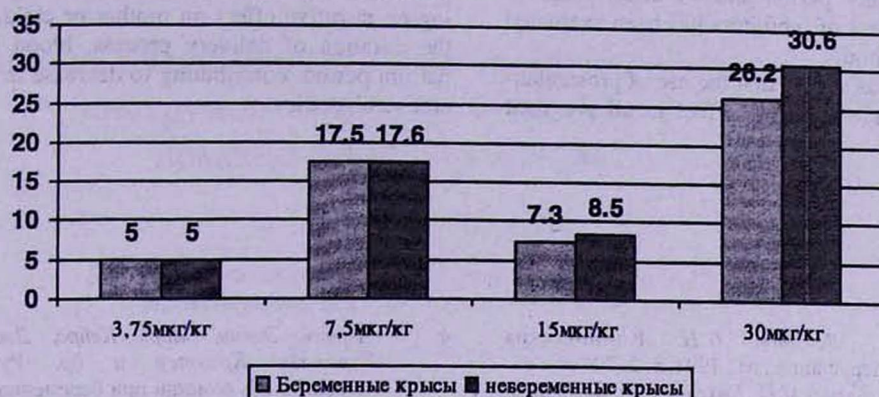


Рис. 3. Изменения латентного периода реакции на боль у беременных и небеременных крыс под воздействием различных доз морфалина

нию почти в два раза применения медикаментозного сна-отдыха в ночное время у данного контингента беременных женщин. Не выявлено отрицательного влияния указанных препаратов на общую продолжительность родов и по периодам родов, на величину кровопотери в послеродовом и раннем послеродовом периодах, а также частоту оперативного родоразрешения, состояние плода и новорожденного ребенка.

Таким образом, при наличии противопоказаний к

применению ряда препаратов (например, бета-миметиков, антагонистов кальция и др. средств) при лечении патологического прелиминарного периода препаратами выбора должны быть ингибиторы синтеза простагландина, которые у всех беременных приводят к выраженному токолитическому эффекту, снижению психомотормного напряжения за счет влияния на сокращения матки и их значительного антиноцицептивного эффекта.

Поступила 31.01.06

Պրոստագլանդինների սինթեզի ինհիբիտորների կիրառման կլինիկափորձարարական հիմնավորումը

Լ.Ռ. Աբրահամյան

Մանկաբարձական պրակտիկայում առ այսօր չի ուսումնասիրվել պրոստագլանդինների սինթեզի վրա ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային խմբի ինհիբիտորների ազդեցության ցավազրկող ազդեցությունը ինչպես կլինիկայում, այնպես էլ փորձում:

Ուսումնասիրվել է պրոստագլանդինների սինթեզի ինհիբիտորներ իբուպրոֆենի և նապրոքսենի ազդեցությունը 202 հղի կնոջ մոտ պրեդեմինար շրջանում և 44 ինտակտ հղի առնետների մոտ:

Ինհիբիտորների ցավազրկման արդյունավետ

ությունը գնահատվել է "tail-flick" մեթոդով:

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ պրոստագլանդինների ինհիբիտորների կիրառումը բոլոր հղիների մոտ համգեցրեց տոկոլիտիկ էֆեկտի, հոգեհուզական վիճակի բարելավման, չունենալով բացասական ազդեցություն մոր և պտղի, ինչպես նաև ծննդաբերության տևողության, արյան կորստի և հետծննդյան շրջանի վրա, նպաստելով օպերատիվ ծննդալուծման հաճախականության նվազեցմանը:

The clinical experimental verification of prostaglandin synthesis inhibitors application

L.R. Abrahamyan

In the obstetrical practice the analgetic effect of non-steroid anti-inflammatory group inhibitors of the prostaglandin synthesis hasn't been examined yet either in

hospitals or in experiments.

We have examined the effect of ibuprofen and naproxen, prostaglandin synthesis inhibitors, in 202 preg-

nants in the preliminary period and 44 intact pregnant rats. The analgetic effect of inhibitors has been evaluated by the "tail-flick" method.

The examination has shown that the use of prostaglandin inhibitors causes a tocolytic effect in all pregnant

women, improvement of their psychological status, having no negative effect on mother or child, as well as on the duration of delivery process, blood loss and postpartum period, contributing to decrease in the rate of operative obstetrics.

Литература

1. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология (пер. с англ.) М., 1991, т. 2, 704 с.
2. Машифорт М.Л., Купер М.Г., Кохен М.Л. и др. Боль и анальгезия. Справочник практического врача (пер. с англ.) М., 2004, 488 с.
3. Смольников П.В. Полный справочник обезболивающих и вспомогательных препаратов. М., 2003, 400с.
4. Мэррей Энкин, Марк Кейрс, Джеймс Нейлсон, Кэролайн Краутер и др. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка (пер. с англ.). /Под ред. А.В. Михайлова СПб., 2003, 480 с.
5. Damour F.H., Smith D.L. A method for determining loss of pain sensation, J.Pharmacol. Exp.Ther., 1941, 72, p 74-79.