

Влияние нимесулида и напроксена на артериальный кровоток в матке и яичниках. Допплерографическое исследование

Jouko Pirhonen¹, Martti Pulkkinen²

¹Отделение акушерства и гинекологии, Университет Лунда, Мальме, Швеция

²Университет Турку, Турку, Финляндия

Перевод – М.Г. Романиук, Украинский институт сексологии и андрологии.

Цель исследования. Определить эффект перорального приема напроксена и нимесулида на скорость артериального кровотока в матке и яичниках у женщин с нормальной менструацией (эуменореей) и с дисменореей.

Методы. Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование включало 6 женщин с эуменореей, получающих нимесулид (100 мг, однократно перорально) или плацебо, в течение двух последовательных циклов. Шесть женщин с умеренной или тяжелой дисменореей получали плацебо, нимесулид или напроксен (500 мг, однократно перорально) в течение трех последующих циклов. Импеданс маточных артерий (пульсовой индекс, PI) определяли в течение 1-го дня цикла на четырех различных уровнях маточной и яичниковой веток маточной артерии на 0, 30, 60-й и 120–140-й минутах при помощи цветного доплерографического ультразвукового аппарата (использовали для определения зоны исследования) и пульсового доплера для записи волн.

Результаты. У женщин с эуменореей не было установлено никаких достоверных изменений ни при одном виде терапии. У пациенток с дисменореей нимесулид облегчал симптомы и вызывал снижение PI в маточной артерии раньше, чем напроксен. Оба препарата снижали повышенный маточный импеданс при дисменорее практически до нормального уровня. При анализе PI в маточной артерии на 4 различных уровнях, наиболее выраженные изменения были выявлены в дне. Яичниковая ветка оставалась без изменений.

Выводы. Цветная доплерографическая ультразвуковая и пульсовой доплер являются хорошими методиками определения болезнезависимых и препаратозависимых изменений скоростей маточного и яичникового кровотоков. Нимесулид вызывал более быстрое и более полное снижение повышенной сосудистой резистентности в матке при дисменорее до нормальных уровней, чем напроксен. Фундальная часть матки является важной зоной в патогенезе развития первичной дисменореи.

Ключевые слова: цветная доплерографическая ультразвуковая доплерография, дисменорея, напроксен, нимесулид, пульсовой индекс, маточный импеданс, матка.

Несколько типов лекарственных средств, таких, как бета-адреметики, антагонисты кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС), используют для лечения первичной дисменореи, снижения болевого синдрома путем уменьшения маточной гипоксии [1, 2]. Такие препараты улучшают маточный кровоток либо прямым путем через снижение сосудистого сопротивления [3], либо непрямым путем, превращая маточные дисменорейные сокращения в безболезненные физиологические циклические сокращения [4]. Был изучен эффект нимесулида, НСПВС с немного отличающимся механизмом действия [5], по сравнению с НСПВС в широком понимании, на маточную и яичниковую резистентность при помощи цветной доплерографической ультразвуковой доплерографии (для определения

зоны исследования), и пульсового доплера для записи волн в плацебо-контролируемом исследовании с напроксеном в виде сравнительного препарата. По доплерографии обычно определяется повышение пульсового индекса (PI) волновой скорости кровотока, вместе с повышением резистентности сосудов дистально от точки измерения [6].

Основной целью исследования было формирование фармакологической модели исследования для определения сосудистого влияния конкретного препарата на репродуктивные органы; для определения при помощи этой техники, возможных различий в скоростях маточного и яичникового кровотоков между женщинами с нормальными менструациями (эуменореей) и женщинами с дисменореей при максимальном болевом синдроме; для выяснения сосудистых эффектов двух НСПВС (напроксена и нимесулида) *in situ*, как у пациенток с эуменореей, так и у женщин с дисменореей, проводя анализ различий в маточной артерии на уровнях шейки и дна матки, а также наблюдая возможное влияние на скорость кровотока в яичниковой артерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Популяция исследования состояла из 12 женщин-добровольцев с регулярными менструальными циклами (длительностью 25–32 дня). Женщин, которые пользовались оральными или внутриматочными контрацептивами или имели какие-то противопоказания к приему НСПВС, исключали из исследования. Пациентки были проинформированы о целях исследования, а также им было предложено прочитать и подписать соглашение, утвержденное этическим комитетом.

В группу 1 входили 6 женщин с нормальной менструацией, а в группу 2–6 женщин с умеренной или тяжелой первичной дисменореей. Из двух групп 3 пациентки были незамужние. Средний возраст женщин составлял 24 и 26 лет соответственно по группам (в диапазоне от 19 до 44 и от 19 до 46 лет в группах) и были в одной категории относительно массы тела (в среднем 58 и 57 кг соответственно; в диапазонах 52–70 кг и 54–67 кг).

Для ультразвукового и пульсового доплеров была использована цветная доплер-система (Acuson 128 XP10, Acuson Corp. Mount View, USA) с 7,5 МГц трансвагинальным датчиком. Все измерения проводили одним и тем же исследователем (J.P.). Волны кровотока измеряли таким способом:

1. Самая большая маточная артерия с самой высокой систолической скоростью кровотока (уровень 1).
2. Маточная артерия с самой высокой систолической скоростью кровотока в нижней j тела матки (уровень 2).
3. Маточная артерия с самой высокой систолической скоростью кровотока в центральной части тела матки (уровень 3).
4. Маточная артерия с самой высокой систолической скоростью кровотока в области дна матки (уровень 4).
5. Яичниковая ветка маточной артерии.

Базовые PI маточной артерии у шести женщин с эуменореей

Уровни	Плацебо		Нимесулид	
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Уровень 1	1,92	0,20	1,94	0,27
Уровень 2	1,47	0,15	1,51	0,17
Уровень 3	1,25	0,12	1,20	0,16
Уровень 4	0,92	0,09	0,88	0,11
Яичниковая артерия	3,48	0,40	3,29	0,52

Примечание: Уровень 1 – самая большая маточная артерия; уровень 2 – веточка маточной артерии в нижней четверти тела матки; уровень 3 – середина тела матки; уровень 4 – дно матки. 60 базовых измерений были повторены на 30, 60-й и 120-140-й минутах (всего – 240).

Как минимум, 3 последовательных, правильно визуализированных сигнала скорости кровотока были проанализированы и был рассчитан PP (PI, максимальная систолическая скорость – минимальная диастолическая скорость/средняя скорость). PI анализировали на основании 150 измерений в течение 30 исследуемых циклов.

После 15-минутного периода покоя проводили первое УЗИ и доплеровское исследование. Затем 12 пациенток, отобранных методом рандомизации, получали перорально одну дозу плацебо, либо 100 мг нимесулида (Aulin®, Helsinn SA), или (500 мг) таблетку напроксена (Naprofen®, Syntex; только для 6 пациенток группы 2) в течение двух или трех последовательных циклов (в 1-й день цикла). УЗИ и доплеровское исследование повторяли на 30, 60-й и 120–140-й минутах (в среднем на 132-й минуте) после применения препарата.

В группе 2 исследование проводили во время максимального болевого синдрома. Шкала болевых ощущений (1 – отсутствие боли, 2 – легкая боль, 3 – умеренная боль, 4 – сильная боль, 5 – очень сильная боль) была использована для оценки дисменорейной боли.

Для статистического анализа использовался F-тест Шеффе при уровне достоверности 95%. Множественные сравнения проводили при помощи теста PLSD Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Базовые PI маточной артерии у пациенток с эуменореей, получавших плацебо и нимесулид, представлены в табл. 1. Базовый PI в яичниковой веточке маточной артерии был в три раза выше, чем в маточных ветках. После приема плацебо или нимесулида, достоверных различий PI в различных ветках маточной артерии не наблюдалось.

У пациенток с дисменореей боль значительно уменьшалась (на 60-й и 120–140-й минутах) как после приема нимесулида (F=6,34 и 7,76 соответственно), так и после напроксена (F=2,82 и 2,64 соответственно), по сравнению с эффектом от приема плацебо. Нимесулид уменьшал боль более выражено и быстрее, чем напроксен, разница была достоверной на 120–140-й минутах (F=1,35). Лишь незначительное, недостоверное облегчение боли наблюдалось после терапии плацебо (рис. 1). У пациенток с дисменореей начальный PI маточной артерии был значительно выше на каждом из уровней, по сравнению с женщинами с эуменореей (рис. 2). Более существенные различия отмечены в области дна матки, чем в остальных областях (17,1% – на уровне 1, 14,1% – на уровне 2, 13,1% – на уровне 3 и 23,1% – на уровне дна, 4). Достоверных различий между показателями базового PI маточной артерии на всех уровнях в группах в последующих циклах не наблюдалось. PI маточной артерии не изменился после приема плацебо на всех уровнях в группе 2.

0,52 Уровень 1 – самая большая маточная артерия; уровень 2 – веточка маточной артерии в нижней четверти тела

матки; уровень 3 – середина тела матки; уровень 4=дно матки. 60 базовых измерений были повторены на 30, 60-й и 120–140-й минутах (всего – 240).

На уровне 1 (самая большая маточная артерия) как нимесулид, так и напроксен, вызывали достоверное снижение PI маточной артерии. По сравнению с эффектом плацебо, отмечалось достоверное изменение PI уже через 60 мин после приема нимесулида (F=1,56), в то время как на фоне напроксена изменения были недостоверны до 120–140-й минуты после приема препарата (рис. 2).

На уровне 2 (нижняя четверть тела матки) были выявлены схожие, только более выраженные изменения. Недостоверность разницы измерений с эуменореей, получавшими плацебо, и пациентками с дисменореей, получавшими нимесулид, достигались к 30-й минуте после приема препарата, в то время как на фоне напроксена такой же эффект наблюдался только через 60 мин. На 30-й минуте снижение PI, вызванное нимесулидом, было достоверно более выраженным, чем на фоне приема напроксена (F=1,29; см. рис. 2).

На уровне 3 (средняя часть тела матки) изменения были схожи с уровнем 2. Недостоверность (по сравнению с женщинами с эуменореей) достигалась через 30 мин после приема ни-

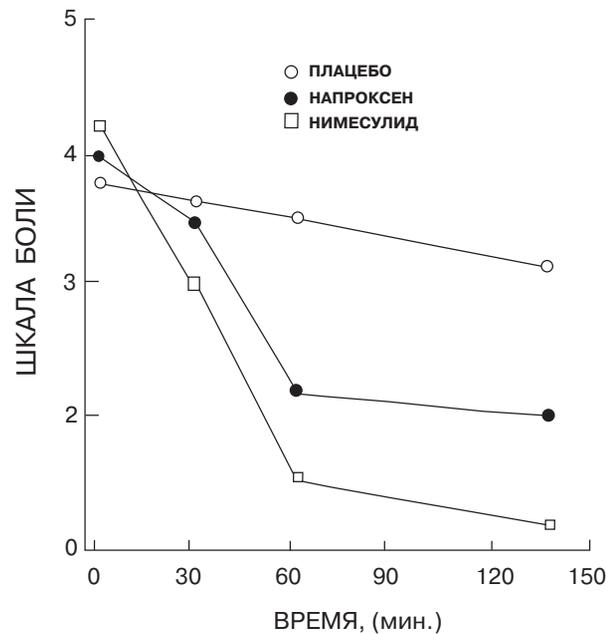


Рис. 1. Облегчение боли при дисменорее. Шкала боли: 1 – отсутствие боли; 2 – легкая боль; 3 – умеренная боль; 4 – сильная боль; 5 – очень сильная боль. Плацебо, 100 мг нимесулида и 500 мг напроксена. 6 пациенток, 18 контрольных циклов

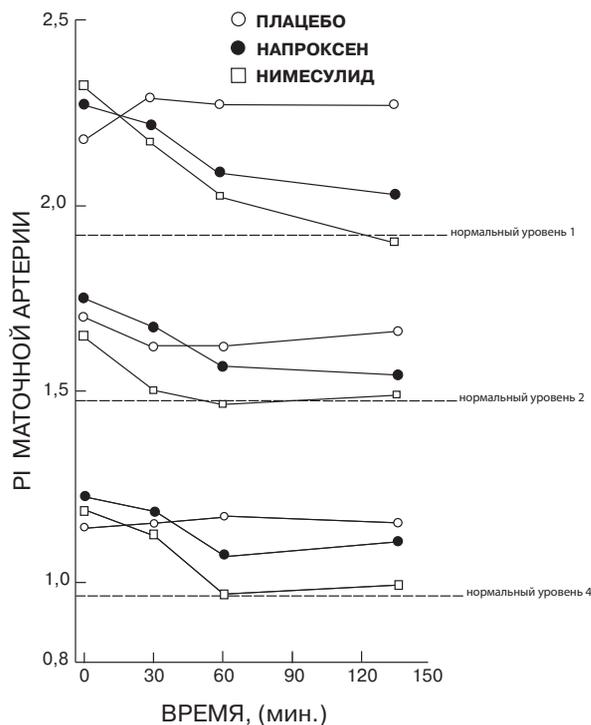


Рис. 2. PI самой большой маточной артерии с максимальной систолической скоростью кровотока (уровень 1), маточной артерии в нижней четверти тела матки (уровень 2) и маточной артерии в дне матки (уровень 4). Уровень 3 (практически не отличается от уровня 2) и яичниковая ветвь (без изменений) не показаны. 6 пациенток с дисменореей, 18 контрольных циклов, 360 измерений

месулида и через 60 мин после приема напроксена. На 120-й минуте различия между эффектом плацебо и нимесулидом были достоверны ($F=2,01$), но не между плацебо и напроксеном.

На уровне 4 (фундальная маточная артерия) наблюдалось наиболее выраженное снижение PI в маточной артерии после приема нимесулида. При приеме нимесулида достоверность (по сравнению с женщинами с эуменореей) достигалась на 60-й и 120-й минутах, в то время как на фоне напроксена – только на 60-й минуте. У пациенток с дисменореей, получающих плацебо и нимесулид, достоверная разница наблюдалась на 60-й и 120-й минутах после приема исследуемого препарата ($F=2,52$ и $3,74$ соответственно). Эффекты нимесулида и напроксена достоверно различались на 120-й минуте ($F=2,69$; рис. 2).

У пациенток с дисменореей, начальный PI яичниковой веточки маточной артерии (плацебо – $3,34 \pm 0,64$, нимесулид – $3,60 \pm 1,29$, напроксен – $3,18 \pm 0,36$; среднее \pm стандартное отклонение) не отличался от PI – женщин с эуменореей. Терапия не вызвала никаких изменений PI в яичниковой веточке.

Существуют различные методики измерения внутриматочного давления и кровотока [1]. К примеру, сократимость матки после приема нимесулида измеряли двумя способами: при помощи внутриматочного микробаллонного заполнения полости матки и при помощи микросенсоров на конце одного или более внутриматочных катетеров [4]. После использования первого метода был проведен анализ суммы генерированного давления, что дало возможность сравнить фундальную и перешеечную активность. Пульсовая доплерография дает нам новый, неинвазивный, безопасный и точный инструмент для изучения изменений маточного артериального кровотока

[7]. Этот метод дает возможность изучать изменения кровотока во всех частях матки, и таким образом, он эффективнее, чем более ранние методики для изучения скоростей маточного кровотока после любого вида терапии дисменореей [1, 2]. Теперь стало реальным детальное сравнение между маточной сократимостью [4, 8] и скоростью кровотока в органе.

У пациенток с эуменореей PI самой большой маточной артерии был практически такой же, как и PI, описанные раньше на 1–2-й дни цикла [9, 10]. Как можно ожидать, в воротах и стромах яичника PI ниже, чем в основной яичниковой веточке маточной артерии, измеренном в этом исследовании. Интересно, что PI, измеренный Sladkevicius с соавторами 1-й день цикла, снижался на 2-й день и позже. Теоретически, если все у всех пациенток исследования точно установлена эуменорея (нормальные менструации) и они имеют нормальные циклы маточного давления (высокое активное давление (во время сокращения) в 1-й день цикла, но нормальное давление покоя), скорость маточного кровотока должна только кратковременно снижаться во время пика цикла сокращения.

При дисменорее маточная активность ассоциируется с высоким давлением покоя, высокой частотой и высоким активным давлением. Первые два параметра напрямую связаны с болью вследствие гипоксии, которые они вызывают, но не с активным давлением [8]. Высокое давление в дне матки (контрактуры вместо сокращений) может быть связано с более высоким содержанием гладкомышечных тканей по сравнению с остальными зонами матки. В настоящем исследовании был выявлен повышенный маточный импеданс (резистентность) у пациенток с дисменореей на всех уровнях маточной артерии. Однако разница PI между женщинами с нормальной менструацией (эуменореей) и дисменореей наиболее выраженная в дне (23% в дне и только 13–17% в остальных зонах матки). Это подтверждает тот факт, что высокий PI в дне матки и гипоксическую боль вызывает контрактура маточной гладкомышечной ткани.

На практике было подтверждено, что и напроксен [1, 8], и нимесулид [4] эффективно облегчают боль при дисменорее. Напроксен и нимесулид являются ингибиторами циклооксигеназы. Кроме того, нимесулид может действовать как ингибитор тромбоцитоактивирующего фактора, металлопротеаза, фосфодиэстеразы IV типа, а также как антиоксидант [5]. Эффект нимесулида был более быстрым и более мощным, чем напроксена. Почти все пациентки избавлялись от боли через 60 мин после приема нимесулида, что сопровождалось нормализацией скорости кровотока в различных частях маточной артерии. Различия между напроксеном и нимесулидом могут быть связаны с большей кишечной абсорбцией, напроксен, который был использован, не являлся натриевой солью [11].

Повышенный импеданс маточных сосудов снижался до уровня, который наблюдался у пациенток с нормальными менструациями, через 60 мин после приема 100 мг нимесулида перорально. Это снижение было напрямую связано с облегчением боли (и снижением внутриматочного давления – 4,8). Спад PI в маточной артерии был более выраженный в фундальной части матки, где и базовый PI больше всего отличался между женщинами с эуменореей и женщинами с дисменореей. Снижение маточного сосудистого импеданса является основным механизмом облегчения боли. Другие результаты были получены при исследовании при субмаксимальном, а не при максимальном болевом синдроме, у женщин с дисменореей [4]. Такое исследование должно быть разработано и выполнено с особой тщательностью.

При развитии новых препаратов для нормализации функции маточных гладкомышечных тканей (дисменорея, аборт, преждевременные схватки) можно рекомендовать дизайн настоящего исследования (наблюдение за PI).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ulmsten U. Uterine activity and uterine blood flow in normal and dysmenorrheic women. In: Dawood MY, McGuire JL, Demers LM, eds. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1985: 103.
2. Akerlund M, Anderson KE, Ingemarsson J. Effects of terbutaline on myometrial activity, uterine blood flow and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhea. Br J Obstet Gynecol 1976; 83: 673–5.
3. Ekstrom P. Uterine activity and hyperactivity. Studies on the hormonal effects in the regulation of myometrial contractility and uterine blood flow of nonpregnant women with special regard to the mechanisms of dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 564–5.
4. Pulkkinen MO. Nimesulide in dysmenorrhea. Drugs 1993.
5. Bennet A, Berti F, Ferreira SH, eds. Nimesulide: a multifactorial therapeutic approach to the inflammatory process? A 7-year experience. Drugs 1993; 46 (Suppl. 1): 1–283. 46 (Suppl. 1): 129–33.
6. Gudmundsson S, Eik-Nes S, Lingman G, Vernesson E, Grip A, Kristoffersen K et al. Evaluation of blood flow velocity indices in an animal model. Echocardiography 1990; 1: 647–53.
7. Pirhonen JP, Vuento MH, MBKinen JI, Salmi TA. Long-term effects of hormone replacement therapy on the uterus and uterine circulation. Am J Obstet Gynecol 1993;
8. Csapo AI, Pulkkinen MO, Henzl M. The effect of naproxen-sodium on intrauterine pressure and menstrual pain of dysmenorrheic patients. Prostaglandins 1977; 13: 193 9.
9. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. Ultrasound Obstet Gynecol 1993; 3: 199–208.
10. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during menstruation. Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 10: 421–7.
11. Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield SS. Bioavailability of naproxen sodium and its relation to clinical analgesic effects. Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 259–63.

Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 549-553.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. **Статья подается на русском или украинском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).**
3. **УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.**
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
 - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
 - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
 - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
 - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательнее было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать на адрес:

Адрес: 03039, Киев, а/я 36

Редакция журнала «Здоровье женщины»; e-mail: office@zdr.kiev.ua.

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.