

Применение простагландинов в современной акушерско-гинекологической практике

С. И. Жук

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье изложены принципы применения простагландинов в современной акушерско-гинекологической практике, в частности при патологическом течении беременности, родов и послеродового периода. Отмечена возможность развития побочных эффектов в результате повышенной чувствительности к простагландинам, передозировки препарата, что в свою очередь может вызвать осложнения как со стороны матери, так и плода. Все это требует создания новых препаратов простагландина, которые существенно уменьшают частоту развития возможных побочных эффектов и осложнений.

Ключевые слова: простагландины, акушерско-гинекологическая практика, беременность, роды, побочные эффекты, лечение.

Необычайный интерес к простагландинам (ПГ) в последние годы сопровождается исключительно интенсивным их применением в медицинской практике. Воздействие ПГ нигде не является столь значимым, как в области репродуктологии [1]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ПГ могут участвовать в процессе размножения человека в самых различных фазах – от зачатия до рождения, и что уже практически апробирована их роль при стимулировании родов и искусственном аборте.

Открытие ПГ и создание их синтетических аналогов – значительное событие в биологии медицины за последние годы. Эти филогенетические древние соединения уже в очень низких концентрациях вызывают ряд биологических эффектов в различных тканях и органах. ПГ образуются во многих тканях; при этом выявляется определенная селективность в синтезе того или иного из них. Считается, что во многих ситуациях эти вещества действуют как локальные паракринные модуляторы клеточных функций. Отсюда их другое название – «клеточные гормоны» [2].

Предшественниками ПГ являются производные полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – линолевой, линоленовой, арахидоновой – которые входят в состав фосфолипидов клеточных мембран [4]. Высвобождение ПНЖК из фосфолипидов происходит под действием нейрогуморальной регуляции. Под влиянием фермента фосфолипазы А₂ высвобождается арахидоновая кислота, которая при циклооксигеназном окислении превращается в общий предшественник ПГ разных групп – А, Е, F, D.

Считается, что для каждого ПГ существуют свои органы-мишени. Как отмечалось ранее, их роль очень важна в нормализации функции репродуктивной системы. Эндогенные ПГ, в основном ПГ Е₂ и ПГ F₂ L, оказывают действие на всех этапах воспроизводства, начиная с овуляции, пассажа сперматозоидов, оплодотворения, имплантации, а также в родах. Биологическое действие ПГ распространяется на клетку, в которой они вырабатываются, на окружающие клетки и на клетки, отдаленно расположенные от места их выработки. Последний механизм поступления ПГ в кровь называется каскадным [6].

Физиологическое действие ПГ многообразно: они влияют на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую и мочеполовую системы, легкие, бронхи, желудок и кишечник, органы эндокринной системы и т.д. При этом ПГ Е₂ и

ПГ F₂ L часто проявляют антагонистический эффект, но могут действовать и агонистически [3].

Эффекты ПГ Е₂ важны во многих медицинских сферах, но они могут быть учтены и в акушерско-гинекологической практике, а именно:

- снижение системного артериального давления;
- расширение мелких сосудов, улучшение микроциркуляции в различных органах (мозге, почках, печени);
- угнетение действия прессорных гормонов;
- повышение гломерулярной фильтрации, уменьшение резорбции натрия и воды;
- снижение исходно повышенной способности тромбоцитов к агрегации;
- увеличение оксигенации крови.

Эффекты ПГ F₂ L, которые учитываются в акушерско-гинекологической практике следующие:

- повышение системного артериального давления;
- повышение системного артериального давления в легочной артерии;
- уменьшение кровотока органов;
- потенцирование действия прессорных гормонов;
- уменьшение насыщения крови кислородом;
- повышение тонуса сосудов головного мозга, почек, миокарда, кишечника;
- потенцирование агрегации тромбоцитов [9].

Учитывая это, можно сделать вывод о возможной «гамме» побочных эффектов (тошнота, диарея, рвота, отдышка, приливы, головная боль, повышение температуры тела, головокружение при применении ПГ в практическом акушерстве и гинекологии).

Основным местом синтеза ПГ беременной матки являются плотные (амнион и хорион) и децидуальные оболочки. При этом в амнионе и хорионе образуется ПГ Е₂ (плодовое), а в децидуальной оболочке и миометрии синтезируются как ПГ Е₂, так и ПГ F₂ L [2].

Прежде чем перейти к сугубо практическим вопросам, необходимо акцентировать внимание на том, что ПГ Е₂ и ПГ F₂ L обладают сходным, но не однозначным действием. С одной стороны, они вызывают сокращение матки (схватки), с другой – воздействуют на сосуды и систему гемостаза. Действие их различно: ПГ Е₂ обладают антиагрегантным действием, снижают тонус сосудистой стенки, увеличивают диаметр артериол и таким образом улучшают кровоток и микроциркуляцию. ПГ F₂ L, наоборот, оказывают сосудосуживающее влияние, усиливают агрегацию форменных элементов крови, так как их главной задачей является уменьшение неизбежной кровопотери в родах. Однако их сильный сокращающий маточный эффект сопровождается ухудшением микроциркуляции, что нередко повышает артериальное давление [7].

Итак, учитывая изложенное выше, в практическом акушерстве ПГ, по данным литературы и согласно практическому опыту, могут использоваться:

- для ускорения процесса созревания шейки матки;
- для индукции родов при доношенной и почти доношенной беременности;

- для усиления сократительной деятельности матки;
- для профилактики прерывания беременности в различные сроки при наличии показаний;
- послеродового гипотонического кровотечения [2].

Целесообразно остановиться на каждом из перечисленных показаний и первое из них – ускорение процесса созревания шейки матки.

Как известно, тело матки и шейка – два отдела одного органа – претерпевают различные изменения на протяжении всей беременности, а также во время родов. Координация и синхронизация этих изменений обеспечивает благоприятный исход родов. Миометрий на протяжении всего периода беременности растягивается, но не сокращается в то время как шейка матки является плотной, закрытой. В родах – наоборот: шейка матки размягчается, растягивается, сглаживается, раскрывается, при этом тело матки активно сокращается. Обнаружено, что участки миометрия по-разному реагируют на введение различных ПГ [11].

ПГ F2 L, как и окситоцин, оказывают тоническое действие на все отделы матки, кроме шейки [12]. Согласно данным авторов, верхний сегмент матки активизируется при введении ПГ E2 в дозах 80–100 нг/л, в то время, как нижний сегмент остается относительно не активным. Это имеет существенное физиологическое значение, так как релаксация нижнего сегмента важна при продвижении предлежащей части, а также при раскрытии шейки матки в родах.

Шейка матки имеет три основных структурных компонента: гладкие мышцы, коллаген и соединительную ткань, которая содержит гликозаминогликаны. Мышцы матки не играют основную роль в созревании шейки матки. «Податливость» шейки матки обеспечивается снижением в ней коллагена и белка [3].

В период беременности содержание коллагена в шейке матки снижается, к моменту родов коллагеновые волокна раздвигаются и пространство между ними заполняется жидкостью и гликозамингликанами. В этих процессах главная роль принадлежит ПГ. Введение ПГ E2 приводит к размягчению и сглаживанию шейки матки беременной. Окситоцин не влияет на этот эффект ПГ.

Таким образом, при воздействии ПГ E2 повышается активность коллагеназы, что приводит к разрушению и уменьшению коллагеновой составляющей шейки матки, повышению ее эластичности. Данные изменения характеризуют принятое в акушерской практике понятие «созревание» шейки матки, кроме того, ПГ E2 играют важную роль в снижении уровня прогестерона [5], что обеспечивает в свою очередь, снижение цервикального мышечного тонуса («запирающей функции шейки матки») накануне родов [3].

Поэтому ПГ E2 могут с успехом применяться для «дозревания» шейки матки, если это необходимо по медицинским показаниям. Чаще всего – это переношенная беременность, необходимость программированного родоразрешения женщины, антенатальная гибель плода и другие состояния, которые требуют произвести «дозревание» шейки матки. С этой целью в практическом акушерстве используют ПГ E2 в форме таблеток, гелей, суппозиториях. В последнее время в Украине в некоторых случаях с целью дородовой подготовки шейки матки используют ПГ E1 – мизопростол, ПГ, который применяют в программе медикаментозного аборта в ранних и поздних сроках. Мизопростол может быть использован для дородовой подготовки шейки матки с последующей стимуляцией родовой деятельности при антенатальной гибели плода. При наличии живого плода этот препарат не рекомендован из-за высокой частоты дыхательных расстройств новорожденного.

Вторым частым показанием для применения ПГ в акушерской практике является: индукция родов при доношен-

ной или почти доношенной беременности. С этой целью предпочтительно также применять ПГ E2 как интравгинально, так и внутривенно. Последнее касается женщин с гипертонией. В литературе описаны и другие пути введения ПГ E2, а именно: пероральный, эндоцервикальный, интраамниальный и экстраамниальный. Однако эти пути введения не прижились в практическом акушерстве из-за большого количества осложнений у плода и побочных реакций у матери. Кроме этого, указанные пути введения требуют повышенных доз препаратов из-за быстрой их инактивации, связанной с попаданием лекарственных веществ в системный кровоток [2].

Еще одним показанием для применения ПГ в акушерской практике является усиление сократительной деятельности матки. Данное показание требует некоторых уточнений. Так, ПГ E2 с этой целью целесообразно вводить при «незрелой» или «созревающей» шейке матки. Наоборот, при «зрелой» шейке матки рекомендованы ПГ группы F2 L, обладающие «окситоциноподобным» эффектом в виде внутривенных инъекций.

Отдельного уточнения требуют применения ПГ E1 – мизопростол для лечения неполного и самопроизвольного аборта. Так как мизопростол также вызывает сокращение матки, он широко используется для лечения потерь беременности раннего срока, включая неполный аборт и замершую беременность [10]. Исследования демонстрируют, что мизопростол можно использовать по данным показаниям эффективно и безопасно. Размеры матки при этом должны быть равными или меньшими 12 нед беременности от последней менструации на момент прерывания. Доза препарата составляет от 200 до 600 мкг и более в зависимости от срока и течения беременности. Путь введения может быть лингвальным и вагинальным. Противопоказанием для данного метода является наличие у пациентки аллергии к мизопростолу или другим ПГ, подозрение на эктопическую беременность, признаки инфекции тазовых органов или сепсис, симптомы гемодинамической нестабильности или шока.

Отдаленные и серьезные последствия встречаются редко. Побочными эффектами может быть повышенная температура тела или озноб, тошнота и рвота, диарея.

Дозы и назначения

Неполный аборт – однократная доза 600 мкг перорально.

Замершая беременность – однократная доза 800 мкг вагинально. Максимальная эффективность достигается при длительном наблюдении от 7 до 14 дней, что позволяет завершить процесс экспульсии. Хирургическое вмешательство не рекомендуется ранее 7 дней после назначения препарата, если не возникает медицинская необходимость [10]. Имеются практические наработки, доказывающие, что повторные дозы увеличивают эффективность. Кроме этого, мизопростол оказывает хороший эффект при использовании буккально (расположение таблетки между щекой и десной) или сублингвально (под язык) [10].

В последнее время широко во всем мире стало применять с целью профилактики кровотечения активное ведение третьего периода родов с мизопростолом [15]. FIGO и Международная Конфедерация Акушеров (ИСМ, рекомендуют следующий вариант методики активного ведения третьего периода родов с мизопростолом:

- назначение 600 мкг мизопростола перорально или сублингвально после рождения ребенка;
- рождение плаценты путем контролируемой тракции за пуповину, следует проводить только в том случае, если человек, который оказывает помощь, специально обучен и владеет методикой активного ведения третьего периода родов. Если не обучен – следует дождаться спонтанного отхождения последа;

- массаж матки через переднюю брюшную стенку сразу после рождения плаценты [15].

Согласно приказу МЗ Украины № 676 в протоколе «Акушерские кровотечения» рекомендовано в разделе «Тактика при отслойке плаценты» в первом или во втором периодах родов вводить 800 мкг мизопроста ректально, если другие сокращающие средства были неэффективны. Кроме этого, данный препарат в такой же дозе рекомендован в этом же протоколе при поздних вторичных послеродовых кровотечениях [8].

Еще одним показанием для применения ПГ является прерывание беременности в различные сроки. С этой целью в нашей стране с успехом используют ПГ Е1 – мизопростол. Прерывание беременности медикаментозным методом в Украине регламентировано приказом МЗ № 1177 от 31.12.2010 г.

ПГ быстро метаболизируются в организме, в разных экспериментах было установлено, что приблизительно 90% ПГ как группы Е, так и группы F, инактивируются после одного прохождения через легкие. Значительное, но меньшее количество ПГ разрушается печенью и, возможно, другими органами. Доказано, что ПГ подвергаются быстрой деструкции,

поэтому они не похожи на циркулирующие гормоны; они действуют локально, вблизи места их образования и что уже доказано на клеточном уровне. Это важно учитывать практическим врачам, особенно в сфере акушерства, так как есть множество работ, указывающих на нарушение дыхательной функции у новорожденных.

Подытоживая изложенное выше, необходимо отметить, что использование ПГ в акушерско-гинекологической практике более чем 30 лет позволило решить многие проблемы, возникающие при патологическом течении беременности, родов и послеродового периода. Однако необходимо помнить, что в некоторых случаях существует повышенная чувствительность к ПГ, может возникнуть передозировка препарата, которая приведет к тяжелейшим осложнениям со стороны матери, ухудшению состоянию плода и даже к его смерти. В связи с этим во всем мире продолжает изучаться вопрос о создании новых препаратов ПГ, разрабатываются различные схемы лечения, методы введения, что позволяет нам надеяться на улучшение результатов использования ПГ и уменьшения частоты возможных побочных эффектов и осложнений.

Застосування простагландинів у сучасній акушерсько-гінекологічній практиці

С.І. Жук

У статті викладені принципи застосування простагландинів у сучасній акушерсько-гінекологічній практиці, зокрема в разі патологічного перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду. Відзначена можливість розвитку побічних ефектів унаслідок підвищеної чутливості до простагландинів, передозування препарату, що в свою чергу може спричинити ускладнення як з боку матері, так і плода. Усе це вимагає створення нових препаратів простагландину, які суттєво зменшать частоту розвитку можливих побічних ефектів та ускладнень.

Ключові слова: простагландин, акушерство, гінекологія, вагітність, пологи, побічні ефекти, лікування.

Application of prostaglandins in modern obstetric practice

S.I. Zhuk

The article outlines the principles for the use of prostaglandins in modern obstetric practice, particularly in the pathological course of pregnancy, childbirth and the postpartum period. The possibility of adverse effects as a result of hypersensitivity to prostaglandins, drug overdose, which in turn can cause complications from both the mother and the mother. All this requires the creation of new drugs prostaglandin, which substantially reduces the incidence of possible side effects and complications.

Key words: prostaglandins, obstetric practice, pregnancy, side effects of treatment.

Сведения об авторе

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage: New Advances for Low Resource Settings Joint Statement International Confederation of Midwives (ICM) International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO)/ November, 2006.
2. Абрамченко В.В. Активное ведение родов. – СПб.: Специальная литература, 1996.
3. Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Г. Простагландины и репродуктивная система женщины. – К.: Здоров'я, 1988.
4. Репродуктивная эндокринология. Том 1: Пер. с англ. /Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина. – 1998.
5. Камінський В.В., Голяновський О.В., Ткаченко Р.О., Чернов А.В. Масивні акушерські кровотечі. – К.: РВА «Тріумф», 2010.
6. Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины – молекулярные

- биорегуляторы. – М.: Медицина, 1985.
7. Герасемович Г.И. и др. Применение простагландинов в родовспоможении. – Минск, МЗ Республики Беларусь. – 1997.
8. Клінічні протоколи з акушерсько-гінекологічної та неонатальної допомоги: Нормативне виробничо-практичне видання. – К.: МНІАЦ медичної статистика; МВЦ «Медінформ», 2012.
9. Матеріали республіканської науко-

- во-практичної конференції. Простагландини в сучасному акушерстві.
10. Международная программа ALARM. Программа по снижению материнской и неонатальной смертности и заболеваемости. Третье издание. – 2004.
11. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. – М.: МЕДпресс, 2000.
12. Эмбри М.П. Простагландины в репродуктивной функции человека. – М.: Медицина, 1978.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014

**СУЧАСНА
АЛЬТЕРНАТИВА
ХІРУРГІЧНОМУ АБОРТУ**

МИРОПРИСТОН **та** **МІРОЛЮТ**

- **Відсутність травми статевих органів***
- **Зменшення ризику інфекційних ускладнень***



*дані Національного Центру Акушерства Гінекології та Педіатрії РАМН

Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Міропристон, таблетки. Діюча речовина: міфепристон. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу Антигестагенні засоби. Код АТС G02XB01 Можлива побічна дія: відчуття дискомфорту в нижніх відділах живота, болісні маткові скорочення, загальна слабкість, головний біль, нудота, блювання, діарея, спазми, запаморочення, артеріальна гіпотензія, відчуття приливів, гіпертермія.

Реєстраційне посвідчення №UA /6102/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

Міролют, таблетки. Діюча речовина: мізопростол. Засоби, що підвищують тонус та скоротливу активність міометрию. Код АТС G02AD06. Можлива побічна дія: переймисті болі внизу живота, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, метеоризм, пронос, шкірний висип, приливи. Реєстраційне посвідчення №UA /7326/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

