

Нестероїдні протизапальні препарати: окремі аспекти застосування в акушерсько-гінекологічній клініці

Л.Г. Назаренко

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

У статті висвітлено патогенетичні основи застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) у клінічній медицині. Представлено класифікацію і перелік зареєстрованих в Україні представників даної групи лікарських засобів. Подано сучасні уявлення щодо механізмів клінічної ефективності НСПЗП, побічних ефектів. Наведено інформацію щодо застосування НСПЗП при вагітності, ризиках для плода, позитивних аспектах під час ведення жінок із загрозою передчасних пологів, у патологічний преліментарний період, а також як базового компонента післяопераційного знеболювання після акушерських і гінекологічних операцій.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, передчасні пологи, преліментарний період, післяопераційна аналгезія.

Нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП) характеризуються сьогодні як група лікарських засобів, найбільш затребуваних серед медичних працівників і популярних у пацієнтів, поступаючись тільки антибактеріальним. Пов'язане це з тим, що НСПЗП ефективні у лікуванні пацієнтів різного клінічного профілю, багатьох патологічних станів, що включають симптоми запалення, гострий і хронічний біль, лихоманку.

НСПЗП є неодмінним компонентом у спектрі лікарських препаратів, які застосовує лікар акушер-гінеколог. У даній роботі не було прагнення охопити увесь спектр клінічного застосування НСПЗП, зважаючи на унікальний універсальний механізм дії цієї групи препаратів щодо болювого синдрому, потенційну користь при досить широкому переліку клінічних ситуацій протягом усього репродуктивного процесу, кожна із яких може потребувати окремого детального розгляду. Тому є доцільним передусім для свідомого призначення окремих препаратів цієї групи стисло торкнутися питань класифікації, зробити акценти на патофізіологічних основах потенційної клінічної ефективності і безпеки, які мають бути у сфері уваги сучасного лікаря, а також приділити увагу окремим перинатальним аспектам застосування НСПЗП і питанням післяопераційного знеболювання.

Історія застосування природних НСПЗП відома ще з давніх часів і пов'язана з іменем Гіпократ (460 р. до н.е.), який першим повідомив про використання кори верби для знеболювання. Його думку про цілющі властивості кори верби у 30-і роки I ст. до н.е. підтвердив Цельс, відзначаючи чудову пом'якшувальну дію щодо ознак запалення. І тільки у 1827 р. із екстракту верби вдалося виділити глікозид *саліцин* – попередник НСПЗП. Із 1,5 кг кори верби вчені-хіміки одержували тільки 30 г очищеного саліцину. У 1869 р. вперше отримано ефективне похідне саліцину – саліцилову кислоту, яка, як виявилось, пошкоджує слизову оболонку шлунка. У 1897 р. німецький хімік Фелікс Хофман трансформував саліцилову кислоту в ацетилсаліцилову, що отримала назву *Аспірин*, який тривалий час залишався єдиним представником групи НСПЗП. З 1950 р. фармакологи почали синтезувати все нові препарати, маючи метою підвищення ефективності і безпеки.

Відповідно до класифікаційної системи АТС (*Anatomic Therapeutic Chemical classification system*), яка прийнята ВООЗ за міжнародний стандарт для дослідження вживання лікарських засобів, НСПЗП розміщені у розділі **M** – засоби, що впливають на опорно-руховий апарат, у рубриці **M01A** – нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. В Україні зареєстровано шість підрозділів НСПЗП (Компендіум. Лекарственные препараты, 2015). Відповідно до окремих рубрик, виділених за активним інгредієнтом, їм присвоєно наступні коди:

- **M01A B** – похідні оцтової кислоти й споріднені з'єднання (індометацин, диклофенак, етодолак, кеторолак, ацеклофенак);
- **M01A C** – оксиками (піроксікам, теноксікам, лорноксікам, мелоксікам);
- **M01A E** – похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен, кетопрофен);
- **M01A G** – фенамати (кислота мефенамова);
- **M01A H** – коксиби (целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, еторікоксиб);
- **M01A X** – інші, інноваційні нестероїдні протизапальні й протиревматичні засоби, які не належать до попередніх субстанцій (німесулід, глюкозамін, хондроїтину сульфат та їхні комбінації).

Слід зауважити, що саліцилова кислота та її похідні, зокрема аспірин, розміщені у розділі **N** – засоби, які діють на нервову систему; у рубриці **N02B** – анальгетики і антипіретики. У цей розділ входять також парацетамол, метамізол.

Спільними клінічними рисами усіх НСПЗП є:

- 1) неспецифічність гальмівного впливу на запальний процес незалежно від його етіології та нозології;
- 2) сполучення протизапального, болезаспокійливого, жарознижувального ефектів;
- 3) гальмівний вплив на агрегацію тромбоцитів;
- 4) добра переносимість.

У загальному уявленні, механізм фармакологічної дії НСПЗП зумовлений пригніченням синтезу прозапальних простагландинів (ПГ), що забезпечується блокадою циклооксигенази (ЦОГ). ЦОГ – фермент, що каталізує перетворення поліненасичених жирних кислот у ПГ, а також інші ейкозаноїди – тромбокساني і простагліклін.

Розрізняють чотири серії натуральних ПГ: E, F, A і B. Спектр біологічної активності ПГ доволі широкий, може бути схематично представлений трьома векторами.

- ПГ E₂ і ПГ I₂ є медіаторами запальної реакції, накопичуються у вогнищі запалення, спричинюють локальне розширення судин, набряк, ексудацію, міграцію лейкоцитів.
- ПГ забезпечують сенсibiliзацію рецепторів до медіаторів болю (гістаміну, брадикініну) і механічних впливів, знижуючи поріг чутливості.
- ПГ E₂, що підвищує чутливість гіпоталамічних центрів терморегуляції до дії ендогенних пірогенів, які утворюються під впливом мікробів, вірусів, токсинів.

Утворення ПГ проходить в ендотелії судин, ендометрії, міометрії, клітинах фолікулів, в інших тканинах. Перебуваю-

чи практично в усіх тканинах і органах, ПГ є автокринними й паракринними ліпідними медіаторами, які впливають на тромбоцити, ендотелій, матку, гладком'язові клітини, інші клітини й органи.

Існує, як мінімум, два типи циклооксигеназ: ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Вважається, що ЦОГ-1 визначає базальний рівень ПГ, регулює цілісність слизової оболонки травного тракту (ТТ), функцію тромбоцитів і нирковий кровообіг, а ЦОГ-2 запускає синтез ПГ у разі стимуляції, наприклад при запаленні. ЦОГ-2 у нормальних умовах відсутній і утворюється під дією тканинних факторів, які ініціюють запальну реакцію.

ПГ, які утворюються тільки під впливом ЦОГ-2, пригнічують запальну реакцію і сприяють загоєнню ран, тоді як ПГ, що утворюються під впливом і ЦОГ-1, і ЦОГ-2, мають виражену дію на розвиток запальної реакції. Конкретний клінічний ефект пов'язують і з переважною взаємодією з певними рецепторами. Наприклад, ПГ E_2 через активацію рецептора EP_1 спричинює бронхоконстрикцію, скорочення гладком'язової тканини ТТ, а шляхом активації рецепторів EP_2 – бронходилатацію, розслаблення гладком'язової тканини ТТ, вазодилатацію. Найбільш клінічно значущими ефектами ПГ E_2 у напрямку активації EP_3 -рецепторів є скорочення матки під час вагітності, скорочення гладеньких м'язів ТТ, інгібіція ліполізу. Гіпералгезія і пірогенний ефект є наслідком активації EP_0 -рецепторів. Стимуляція рецепторів EP під дією ПГ $F_{2\alpha}$ дає ефект у вигляді скорочення матки і бронхоконстрикції.

Принциповими положеннями, які лежать в основі лікувальної дії НСПЗП, визнано наступні:

- протизапальний ефект НСПЗП, зумовлений ЦОГ-2;
- вираженість протизапальної дії визначається ступенем інгібіції ЦОГ;
- відзнакою дії НСПЗП є блокування взаємодії брадикініну з рецепторами тканин, що сприяє відновленню мікроциркуляції, зменшенню перерозтягнення капілярів, зниженню виходу рідкої фракції плазми і білків, прозапальних факторів і формених елементів крові, що опосередковано впливає на розвиток інших фаз запального процесу;
- у механізмі протизапальної дії НСПЗП має значення інгібіція вивільнення гістаміну і серотоніну, блокада реакцій тканин на ці біогенні аміни;
- компонентом дії НСПЗП є вплив на клітинні механізми запальної реакції шляхом зменшення міграції клітин до вогнища.

Провідна концепція сутності анальгетичної і протизапальної дії НСПЗП відводить визначальну роль у забезпеченні лікувального ефекту інгібіції ЦОГ-2, тоді як розвиток побічних реакцій – пригніченню ЦОГ-1, що сприяло розробленню нового класу протизапальних препаратів – так званих селективних інгібіторів ЦОГ-2 (представники – целококсиб, рофекоксиб, мелоксикам, німесулід, етодолак тощо). Спочатку численні клінічні дослідження у групах хворих різного клінічного профілю довели, що селективні інгібітори ЦОГ-2 не тільки не менш ефективно усувають симптоми болю й запалення, ніж неселективні НСПЗП, але майже не спричинюють побічних ефектів з боку ТТ. Роль ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ зумовлена активацією продукції простагліцину клітинами ендотелію судин, що полягає в основі так званої адаптивної цитопротекції. Проте в подальшому точка зору про «фізіологічну функцію ЦОГ-1» і «патологічну роль ЦОГ-2» у реалізації механізмів ефективності й токсичності НСПЗП, незважаючи на теоретичну обґрунтованість, не цілком певно підтвердилася клінічною практикою.

Наприклад, при деяких формах запалення інгібітори ЦОГ-2 проявляють протизапальні ефекти лише в настільки високих дозах, що блокується активність не тільки ЦОГ-2, але й ЦОГ-1, і при цьому, на відміну від неселективних НСПЗП, не проявляється вплив на лейкоцитарну інфільтрацію у зоні запалення. Також, зокрема, продемонстровано ЦОГ-незалежні цент-

ральні та периферійні анальгетичні ефекти НСПЗП. Сповіщається все ж таки і про більш виражену анальгетичну дію неселективних НСПЗП у порівнянні із селективними інгібіторами ЦОГ-2. І насамкінець, повідомляється, що такі типові побічні ефекти, як біль у животі, диспепсія, відзначають пацієнти, що вживають і селективні ЦОГ-2-інгібітори, і неселективні НСПЗП, і майже з однаковою частотою [1]. На тлі селективних ЦОГ-2-інгібіторів, незважаючи на їхню теоретично відносно безпеку, нерідко розвиваються такі ускладнення з боку ТТ, як шлункові кровотечі, перфорації, обструкція. Отже, аби запобігти ускладненням з боку ТТ, доречно проводити цільову профілактику інгібіторами протонної помпи, мізопростолом, незалежно від того, чи одержує пацієнт селективні інгібітори ЦОГ-2 або неселективні НСПЗП.

Особливе місце у питаннях безпеки НСПЗП в останні роки посідає існування підвищеного ризику тяжких кардіоваскулярних подій (інсульт та інфаркт міокарда), що підтверджено у 2015 р. Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США. Виходячи з теоретичних передумов, пояснюваним є ефект гіперкоагуляції під впливом селективних ЦОГ-2-інгібіторів, судинні ефекти яких (пригнічення синтезу простагліцину і відсутність дії на синтез тромбоксану) асоціюються з підвищенням ризику тромбозів. Оптимізму надає те, що в акушерській клініці НСПЗП, як правило, використовують доволі обмежений час, тому питання побічних ефектів слід ураховувати насамперед у пацієнтів з факторами кардіоваскулярного ризику.

В акушерстві та перинатології застосування НСПЗП стало можливим на підставі результатів наукових досліджень, які дозволили отримати докази багатогранної ролі ПГ, насамперед серій E і F, під час вагітності. Доведено зміни ПГ протягом вагітності та пологів з неускладненим і патологічним перебігом, роль ПГ при перериванні вагітності в різні терміни, наявність ПГ в амніотичній рідині, роль ПГ у регуляції серцево-судинної системи плода, значення ПГ у розвитку плаценти [2].

Частота використання НСПЗП для знеболення і як жарознижувального засобу в периконцепційний період дорівнює 53%, а у I триместрі – 22,6% [3,4]. Зазвичай призначають німесулід, ібупрофен, диклофенак у звичайних терапевтичних дозах. Асоціацій з кардіоваскулярними мальформаціями не виявлено при використанні НСПЗП у периконцепційний період. Проте у мультицентровому контролюваному дослідженні встановлено, що використання ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти, напроксену при ранній вагітності хоча не є фактором високого ризику виникнення вроджених дефектів плода, але є слабкою тенденцією до підвищення ризику розвитку щелепно-лицьових аномалій і «легких» вад серця [3]. При цьому не виключається, що деяке збільшення кількості «легких» аномалій плода у жінок, які в ранні терміни вагітності вживали НСПЗП, пов'язане не зі «специфічними» ефектами лікарських засобів, а є впливом того захворювання матері, для лікування якого вони призначалися (наприклад вірусні інфекції) [4].

Сьогодні НСПЗП можна вважати актуальною складовою терапії у деяких клінічних ситуаціях і разі загрози переривання вагітності. Відомо, що НСПЗП пролонгують вагітність у лабораторних тварин і людини. В основу використання їх у ролі токолітиків у разі загрози передчасних пологів покладено дані про те, що за декілька годин до пологів гостро посилюється ЦОГ-2-опосередкований синтез ПГ груп E і F. Але практично з такою самою метою використовують найчастіше індометацин – неселективний ЦОГ-інгібітор, і захоплення цим варіантом токолітичних впливів припадає на період до 70-х років ХХ ст. [5]. В останні роки отримано дані щодо ефективності напроксену, ібупрофену, месуліду, целебрексу для зниження скоротливої активності матки при загрозованих передчасних пологах [6]. Чітко визначено, що використання НСПЗП для токолізу має бути обмежено 30–34 тиж вагітності [7]. Таке обмеження зу-

мовлено тим, що в експерименті і клініці доведено високу вірогідність передчасного закриття артеріальної протоки внаслідок припинення функції через скорочення гладком'язової тканини серця плода у жінок, яким призначали індометацин [8, 9]. Це тягне за собою розвиток легеневої гіпертензії плода/новонародженого з тяжкими і навіть фатальними наслідками. Доведено також, що використання індометацину як токолітичного агента асоціюється з високим ризиком внутрішньошлуночкових крововиливів, некротичного ентероколіту, перивентрикулярної лейкомаляції [10–12].

Інноваційним підходом запобігання цих негативних ефектів, які є наслідками потрапляння препарату через плаценту, є застосування нанотехнологій – ліпосому у якості системи доставки до матки, що справляє попереджувальну дію щодо трансферу до плода [13].

На сьогодні з'являються підстави вважати, що для токолізу мають використовуватися переважно селективні НСПЗП. У порівняльному дослідженні, присвяченому безпеці застосування індометацину і селективного ЦОГ-2-інгібітору цефекоксибу протягом 48 год жінками із передчасними пологамі у 24–34 тиж гестації, доведено суттєву перевагу цефекоксибу. Застосування індометацину характеризувалося значними негативними змінами параметрів серцевого кровообігу за відсутності таких у разі використання цефекоксибу при однаковому токолітичному ефекті [6]. В експериментальному дослідженні засвідчено високу ефективність у якості токолітичного засобу мелоксикаму – селективного ЦОГ-2-інгібітору, відсутність при цьому змін газового складу крові, параметрів кровообігу плода [14].

Сьогодні індометацин використовують в неонатології, застосовують його для закриття функціонуючої артеріальної протоки у недонодених немовлят. Найбільший терапевтичний ефект простежується у дітей 28–34 тиж гестаційної зрілості, який знижується зі збільшенням гестаційно віку. Примітно, що такий ефект демонструють тільки сильні інгібітори ЦОГ.

Обережність, необхідна під час призначення НСПЗП у якості токолітика, має бути продиктована також урахуванням ризику нефротоксичності для плода, що майже завжди асоціюється з розвитком олігогідрамніону. В основі такого ефекту лежить послаблення ПГ-опосередкованої дилатації ниркових судин, погіршення перфузії, а отже, зниження утворення сечі з очікуваним наслідком зниження продукції амніотичної рідини.

У сферу застосування НСПЗП в акушерстві в останні роки також увійшов патологічний преліментарний період (ППП). Практичною основою стали дані щодо ефективності НСПЗП у зниженні скоротливої активності матки у разі загрози передчасних пологів, а теоретичним обґрунтуванням – відома роль ЦОГ як детермінанти регуляції маткових скорочень. Виявилось, що НСПЗП, які справляють не тільки токолітичний, а й виражений анагетичний ефект, мають додаткові терапевтичні переваги при ППП, регулюючи психоемоційний стан жінки і підтримуючи добовий ритм сон–відпочинок, і це особливо важливо для вагітних з болючими переїмами [15]. Доведено, що корекція ППП за допомогою ібупрофену (у дозі 200–400 мг в таблетках) або напроксену (250–500 мг в таблетках) є достойною альтернативою традиційно застосовуваним засобам за такими показниками, як тривалість пологів, частота оперативних розроджень, крововтрата в пологах. Важливо, що однократне вживання не супроводжується гемодинамічними змінами у плода і новонародженого.

Найбільш затребуваним в акушерсько-гінекологічній клініці є анагетичний ефект НСПЗП у межах післяопераційного знеболювання. Адекватне знеболювання в ранній післяопераційний період має бути спрямоване на основні механізми болю. Багаторівнева ноцицептивна система забезпечення болювого відчуття включає:

1) трансдукцію – формування первинного ноцицептивного імпульсу у відповідь на вплив, що пошкоджує;

2) трансмісію – передачу ноцицептивних імпульсів із зони пошкодження в спинний мозок;

3) модуляцію – перешкоджає активації нейронів 2-го порядку;

4) перцепцію – обробка ноцицептивної інформації в корі головного мозку, формування відчуттів емоційно-афективних компонентів болю.

Під час ушкодження тканин відбувається активація синтезу метаболітів арахідонової кислоти, що беруть участь у синтезі медіаторів критичних станів – циклічних ендоперексидів, ПГ E₂, A₂, простагліну, тромбоксану тощо. Підвищення концентрації ПГ призводить до збільшення нейрональної збудливості, зумовлюючи розвиток локальних болювих відчуттів, що мають нерідко характер гіпералгезії, дифузійного м'язового й суглобового болю, анорексії, летаргічного стану [16, 17].

Загальним моментом для операцій в акушерстві (кесарів розтин) і гінекології (гістеректомія відкритим і вагінальним доступом, лапароскопія) є середній ступінь їхньої травматичності, яка характеризується масивним пошкодженням низки строгених органів і тканин у ході втручання, що супроводжується більш-менш вираженою запальною реакцією. Усе це визначає інтенсивність *післяопераційного болювого синдрому*. Сучасне вчення про патофізіологію післяопераційного болю включає уявлення про патогенний характер розгорнутої стресової відповіді, яка значною мірою не впливає на найближчі й віддалені результати втручання. Болювий синдром підтримується чотирма джерелами імпульсації – шкірним, глибоким соматичним, вісцеральним і гуморальним. Вони, у свою чергу, спричинюють рефлекторний, судинний і м'язовий спазм, утворюючи хибне коло, що веде у підсумку до загальної й органної гіподинамії, яка є однією з першооснов різного роду ускладнень. Виходячи із цього, є підстави вважати післяопераційні болюві відчуття тільки надводною частиною айсберга, а по суті – джерелом формування патологічного післяопераційного синдрому з багатокомпонентним впливом на органи й системи (таблиця).

Післяопераційний болювий синдром в акушерсько-гінекологічній клініці проходить повний «спенарій» проявів і наслідків хірургічної травми, своєрідність якого визначається вираженістю симптомів ригідності м'язів грудної клітки й передньої черевної стінки, зниженням внаслідок цього дихального обсягу легенів із супутньої гіпоксемією, схильністю до парезу кишечника, затримкою виділення сечі, стійкою психоемоційною тривогою.

Сучасні тенденції післяопераційного знеболювання – це обмеження використання опіоїдних анагетиків і широке застосування неопіоїдних препаратів, насамперед НСПЗП, частота призначення яких у європейських клініках як базисного післяопераційного знеболювання становить 45–99%. В акушерській практиці є особлива потреба у мінімізації застосування опіоїдів, оскільки очевидний їхній негативний вплив на моторику гладеньких м'язів матки й ТТ. Не менш значущим є той факт, що потрапляння опіоїдних анагетиків у грудне молоко породілля потребує відстрочки грудного вигодовування, що негативно позначається на становленні лактації й інволюції матки.

Патогенетично обґрунтоване усунення післяопераційного болю при сучасних можливостях фармакологічних препаратів і відомих шляхах їхнього застосування може бути забезпечене на кожному етапі формування болю – трансдукції, трансмісії, модуляції й перцепції. На цьому заснована концепція *мультимодальної (полімодальної) алгезії* у післяопераційний період, яка передбачає одночасне використання препаратів, що мають спрямований вплив на різні ланки ноцицепції. У результаті адекватне знеболювання реалізується за рахунок синергічної дії різних анагетиків, що дозволяє призначати їх у мінімальних дозах за мінімізації побічних ефектів.

Ефективність і безпека призначення окремих НСПЗП (диклофенак, кетопрофен, кеторолак, цефекоксиб) для після-

Влияние послеоперационного боля на органы й системы (Guidelines on pain management, 2010) [18]

Показник	Эффект
Системные нарушения метаболизма	Дегидратация, нарушение соляного обмена, дисбаланс кислотно-лужного состояния, усиление катаболизма
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, гипертония, аритмия, острая ишемия миокарда
Дыхательная система	Снижение дыхательного объема й житевой емкости легень, нарушение дренажа мокротинья, ателектази, пневмония, гипоксемия
Травный тракт	Парез кишечника, транслокация бактериальной флоры кишечника, развитие острого эрозивно-язвенного процесса
Сечостатевая система	Спазм сфинктерей й задержка эвакуации сечи, погршение ниркового кровообигу
Опорно-руховой аппарат	Гиподинамия, змушене положение тела, атрофия м'язев, трофичные змны покривных тканей
Система згортання крови	Гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних кинцов, тромбоемболия легеневои артерий
ЦНС, психичный статус	Формування хроничного послеоперационного болявого синдрома, развитие депресий

операционного знеболявания обгунтована даними доказовой медицины.

Одна з можливих методик анальгезий вiдпрацьована у Харкiвському мiському клiнiчному пологовому будинку № 6. Перший її етап – найближчi 2–5 год після операцiї – застосування внутрiшньовенно инфузiї 100 мл парацетамолу (1000 мг) з одночасним внутрiшньовенним введенням 1–2 г метамiзолу натрiю й внутрiшньом'язовим введенням 3 мл (75 мг) диклофенаку натрiю (Диклоберл®, Menarini Group Berlin Chemie AG). У наступнi години першої післяоперацiйнои доби призначають комбiнацiю 1 г метамiзолу натрiю й 75 мг диклофенаку натрiю внутрiшньом'язово з iнтервалом 12 год. Після переводу пацiєнтки до профiльного вiддiлення продовжують застосування препарату Диклоберл® у виглядi капсул пролонгованои дiї (100 мг) або ректальних супозиторiїв (по 100 мг). Можливо також, з урахуванням переваги пацiєнтки, використання на цьому етапi НСПЗП у виглядi нiмесулиду – гранул для виготовлення суспензiї для перорального застосування (Нимесил®, Menarini Group Berlin Chemie AG).

Наркотичнi анальгетики у раннiй післяоперацiйний перiод нами рутинно не застосовуються, а у жiнок після кесарева розтину – виключенi.

Нашi спостереження дозволяють скласти власну думку про позитивнi вiдмiнностi застосування НСПЗП (насамперед диклофенаку натрiю й нiмесулиду). Принциповi клiнiчно важ-

ливи вiдмiнностi диклофенаку натрiю: тривалий анальгетичний ефект (не менше 12 год), доступнiсть рiзних форм препарату Диклоберл® (розчин для iн'екцiй, капсули для перорального застосування, ректальнi супозиторiи, ретард-форма), що визначає можливiсть їхньої конверсiї (переходу вiд одної форми до iншої) за гарантованого збереження фармакологiчних властивостей. Варта уваги можливiсть використання зазначених НСПЗП як засобiв для попереджувальнои анальгезiї (введення 1-ї дози за 30–40 хв до шкiрного розрiзу), клiнiчне значення якої важко переоцiнити, оскiльки доведено, що знеболявання досягти набагато важче, якщо вiдчуття боля вже сформувалося [19].

Позитивна репутацiя НСПЗП як засобу післяоперацiйнои анальгезiї не має бути затьмареною вiдомостями про наявнiсть iстотного й клiнiчно значущого ускладнення – небезпеки розвитку ерозивно-язвенного процесу в органах травнои системи у виглядi гострих ерозiй й виразок гастродуоденальнои локалiзацiї. Для запобiгання реалiзацiї такої небезпеки необхідно вiдмовитися вiд спроб збiльшення рекомендованих доз, урахувати протипоказання, вживати профiлактичнi заходи.

Безумовно, застосування НСПЗП в акушерсько-гинекологiчнiй практицi не обмежується розглянутими в даному повiдомленнi клiнiчними ситуацiями. Залишається актуальним обговорення iнших, не менш значущих аспектiв використання цiєї групи препаратiв для лiкування жiнок, що страждають на бiль й запалення.

Нестероидные противовоспалительные препараты: некоторые аспекты применения в акушерско-гинекологической клинике
Л.Г.Назаренко

В статье обсуждаются патогенетические основы применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) в клинической медицине. Представлена классификация и перечень зарегистрированных в Украине представителей данной группы лекарственных средств. Поданы современные представления о механизмах клинической эффективности НСПВП, побочных эффектах. Приведена информация о применении НСПВП при беременности, рисках для плода, положительных аспектах при ведении женщин с угрозой преждевременных родов, в патологический прелиминарный период, а также в качестве базового компонента послеоперационного обезболивания после акушерских и гинекологических операций.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, преждевременные роды, прелиминарный период, послеоперационная анальгезия.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: certain aspects of the use in obstetric clinic
L.H. Nazarenko

The article discusses the pathogenetic basis of a nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical medicine. Presented classification and list registered in Ukraine representatives of this group of drugs. Posted current understanding of the mechanisms of clinical efficacy of NSAIDs and side effects. Presented the information about the place NSPVP during pregnancy, risks to the fetus, positive aspects in the management of women with threatened preterm labor, pathological preliminary period, as well as a basic component of postoperative pain management after obstetric and gynecological operations.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drug, premature birth, preliminary period, postoperative analgesia.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: lgn-09@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). – М.: Изд-во Анко, 2000. – 143 с.
- Абрамченко В.В. Нестероидные противовоспалительные средства в акушерстве и гинекологии / Абрамченко В.В., Прошян А.П. – СПб.: Элби, 2005. – 316 с.
- Hernandez R.K. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects / R.K. Hernandez, M.M. Werler, P. Romitti [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – V. 206. – P. 228.e1-8.
- Marsh C.A. Case-control analysis of maternal prenatal analgesic use and cardiovascular malformations: Baltimore–Washington Infant Study Courtney / A. Marsh, J. D. Cragan, C.J. Alverson [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – V. 211, Issue 4. – P. 404.e1–404.e9
- Atad J. Classification of threatened premature labor related to treatment with a prostaglandin inhibitor: indomethacin / Atad J., David A., Moise J., Abramovici H. // Biol. Neonate. – 1980. – Vol. 37. – P. 291–296.
- Stika C. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor / C.S. Stika, G.A. Gross, G. Leguizamón [et al.] // 2002. – 187. Issue 3. – P. 653–660.
- Hernandez R.K. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects / R.K. Hernandez, M.M. Werler, P. Romitti [et al.] Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – 206, Issue 3. – P. 228.e1–228.e8.
- Bivins H.A. Jr. Randomized comparative trial of indomethacin and terbutaline for the long term treatment of preterm labor / Bivins H.A. Jr., Newman R.B., Fyfe D.A. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 168. – P. 375.
- Cabrol D. Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin) / Cabrol D., Landesman R., Muller J. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 157. – P. 422–426.
- Hammers A.L. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis / A.L. Hammers, L. Sanchez-Ramos, A.M. Kaunitz // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – 212, Issue 4. – P. 505.e1–505.e13
- De Wit W. Prolonged maternal indomethacin therapy associated with oligohydramnios: case reports / De Wit W., Van Mourik I., Wiesenhaan P.F. // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 95. – P. 303–305.
- Kirshon B. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios / Kirshon B., Mari G., Moise K.J. Jr. // Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 75. – P. 202–205.
- Refuerzo J. Liposomes a nanoscale drug carrying system to prevent indomethacin passage to the fetus in a pregnant mouse model / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – 212. – P.508.e1-7.
- Rac V. Meloxicam effectively inhibits preterm labor uterine contractions in a chronically catheterized pregnant sheep model: Impact on fetal blood flow and fetal-maternal physiologic parameters / V.E. Rac, K. Small, Scott C.A. [et al.] Am. J. Obstet. Gynecol Aug 2006. – V. 195, Issue 2. – P. 528–534.
- Прошян А.П. Клинико-экспериментальная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии патологического прелиминарного периода. Дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.01 // Акушерство и гинекология. – Санкт-Петербург, 2006.
- McCormack K. Dissociation between the antinociceptive and antiinflammatory effects of the non-steroidal antiinflammatory drugs / K. McCormack, K. Brune // Drugs. – 1991. – V. 41. – P. 533–547.
- Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd edition) Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), ANZCA & FPM, Melbourne. <http://www.anzca.edu.au/resources/books-and-publications/>
- Amy M. The Management of Acute Postoperative Pain / M. Amy, A.M. Pick, E.M. DeSimone // US Pharm. – 2010. – Vol. 35 (5). – HS-2-HS-7.
- Кобеляцкий Ю.Ю. НПВП в послеоперационном обезболивании: эффективность и безопасность с позиции доказательной медицины // Здоровье Украины. – 2010. – № 3. – С. 26?27.

Статья поступила в редакцию 13.09.2016

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Аналгетична і протизапальна дія НСПЗП зумовлена:

- Інгібіцією ЦОГ-2
- Ініціюванням нормалізації функції ендотелію
- Активізацією вивільнення брадикініну і серотоніну.

2. НСПЗП проявляють протизапальний ефект:

- Шляхом впливу на міграцію лейкоцитів до вогнища запалення
- Шляхом інгібіції вивільнення гістаміну і серотоніну
- Шляхом активізації продукції тромбоксану.

3. Токолітичний ефект НСПЗП полягає у:

- Гальмівному впливі на β -рецептори міометрія
- Блокаді ЦОГ-2 опосередкованого синтезу ПГ груп E і F
- Пригніченні синтезу поліненасичених жирних кислот.

4. Сучасні вимоги до післяопераційного знеболювання передбачають:

- Відмову від опіоїдних аналгетиків
- Обов'язкове використання місцевих варіантів
- Мультиmodalну аналгезію.

5. У лікуванні патологічного прелиминарного періоду:

- Рекомендується віддавати перевагу опіоїдним аналгетикам
- НСПЗП є альтернативою β -міметикам
- НСПЗП слід використовувати одночасно з мізопростомом.

6. Вплив післяопераційного болю на організм проявляється:

- Гіпокоагуляцією
- Зниженням дихального об'єму і життєвої ємкості легень
- Послабленням процесів катаболізму.

7. НСПЗП використовують в акушерстві з метою:

- Пригнічення передчасного розвитку скоротливої діяльності
- Стимуляції дозрівання центральної нервової системи плода
- Досягнення ефекту дозрівання шийки матки.

8. Тривале застосування НСПЗП під час вагітності має такі перинатальні ризики:

- Розщільна хребта у дитини
- Внутрішньошлункові крововиливи і некротичний ентероколіт
- Аномалії розвитку нижніх кінцівок.

9. Використання НСПЗП як токолітичного агента при передчасних пологах:

- Доцільно обмежити 36 тиж вагітності
- Не повинно відбуватися після 30–34 тиж
- Можливо тільки за наявності олігогідрамніону.

10. НСПЗП в акушерсько-гінекологічній практиці:

- Слід використовувати тільки в ін'єкційних формах
- Мають переваги через можливість конверсії різних лікарських форм
- Недоцільно поєднувати з інгібіторами протонної помпи.