

Н.В.ВЕРЛАН, д.м.н., профессор,
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
Минздрава России, Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области

Перспективы купирования послеоперационного болевого синдрома: применение кеторолака

Цель настоящего обзора — представить анализ современного состояния проблемы послеоперационного обезболивания и систематизировать данные об анальгетической эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Обсуждаются вопросы безопасности кеторолака в сравнении с другими НПВП. Сделан вывод, что кеторолак — препарат с весьма благоприятным сочетанием мощного анальгетического действия и хорошей переносимости. Клинические исследования и большой опыт применения кеторолака позволяют считать, что он является препаратом выбора для лечения послеоперационной боли.

Ключевые слова: хирургическая практика, боль, кеторолак, кеторолака трометамин, эффективность, безопасность

Лечение болевых синдромов является сложной задачей. Современная медицина располагает возможностью целенаправленного воздействия на сложные механизмы болевой восприятия, чтобы защитить пациента от острого болевого синдрома, связанного с травмой или оперативным вмешательством. Но устойчивой практики использования унифицированных схем, конкретных общепринятых алгоритмов применения анальгетиков пока не наблюдается. Отсутствие адекватного обезболивания в хирургии существенно увеличивает риск развития таких жизнеугрожающих состояний, как респираторный дистресс-синдром, парез кишечника, кардиоваскулярные катастрофы [1, 6, 15]. Наряду с этим (и с точки зрения пациента) эффективность устранения и предупреждения боли является важнейшим критерием качества медицинской помощи и квалификации лечащего врача. Вместе с тем, по современным оценкам, от выраженного болевого синдрома страдают от 30 до

75% пациентов [1]. Поэтому быстрое и максимально полное купирование боли относится к числу первоочередных задач фармакотерапии. Сегодня для решения проблемы рассматриваются положения доказательной медицины, предусматривающие расширение арсенала лекарств, обладающих анальгетическим потенциалом; внедряются схемы мультимодальной анальгезии, учитывающие особенности механизма действия препаратов в соответствии с патогенетическими нарушениями. Хирургическое вмешательство всегда сопровождается повреждением и вторичным воспалением тканей с локальным высвобождением медиаторов, которые сенситизируют периферические ноцицепторы, формируя первичную гиперальгезию [10, 17]. К таким медиаторам прежде всего относятся простагландины. Простагландин E_2 ($ПГЕ_2$) образуется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов малого диаметра, вызывает вазодилатацию и участвует в формировании гиперальгезии. Тромбоксан A_2 ($ТКА_2$)

синтезируется в тромбоцитах, способствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию. В синтезе $ПГЕ_2$ участвуют как циклооксигеназа 1 (ЦОГ-1), так и циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2). $ТКА_2$ является исключительно продуктом ЦОГ-1. Концентрация $ПГЕ_2$ в тканях существенно возрастает по мере развития болевого синдрома [11]. Как известно, воспалительная реакция периферических тканей на повреждение сопровождается индукцией синтеза ЦОГ-2 как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе, опосредованной увеличением образования интерлейкина-1 (ИЛ-1). $ПГЕ_2$ в значительной степени способствует повышению интенсивности боли, стимулируя продукцию медиаторов боли. Активация центральной ЦОГ-2 приводит к увеличению продукции $ПГЕ_2$. Стимуляция $ПГЕ_2$ простагландиновых рецепторов задних рогов спинного мозга усиливает открытие N-метил-D-аспартат каналов глутаматом, что повышает возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга [10, 16].

Исходя из патофизиологических предпосылок формирования болевых ощущений, очевидно, что для их устранения должны использоваться препараты, способные оказывать влияние на определенные звенья возникновения боли, которые совпадают с фармакологическим действием лекарственных средств. И понятно внимание специалистов к попыткам улучшить качество купирования травматической и послеоперационной боли с использованием современных НПВП [9, 12, 14]. Механизм действия НПВП состоит в том, что они блокируют синтез простагландинов, ингибируя фермент ЦОГ, который катализирует конверсию арахидоновой кислоты и образование ряда предшественников простагландинов. Указанная группа препаратов обладает выраженной противовоспалительной активно-

стью, которая связана со стабилизацией мембраны лизосом, уменьшением продукции АТФ, торможением агрегации нейтрофилов.

Кроме того, подавляется экссудативная фаза воспаления, снижается фаза пролиферации, уменьшается синтез коллагена [4].

В таблице 1 представлен перечень анальгетиков, используемый с 1986 г. по рекомендации ВОЗ. В настоящее время список расширяется с учетом появления новых НПВП периферического действия с неселективным и избирательным влиянием на ЦОГ, способных не только сдерживать каскад местной воспалительной реакции, но и тормозить ноцицептивную стимуляцию [1—3].

Отказ от использования анальгетиков периферического действия специалисты часто объясняют сложностями клинических ситуаций.

При комбинированной фармакотерапии с назначением НПВП возможно: снижение эффективности урикозурических лекарственных средств; возрастание частоты образования язв и развития желудочно-кишечных кровотечений и развития нарушений функции почек при совместном приеме с глюкокортикоидами, этанолсодержащими препаратами; увеличение риска кровотечения при одновременном назначении с цефоперазоном, цефамандолом и цефотетаном; повышение гипогликемического действия инсулина и пероральных противодиабетических лекарственных средств, что требует коррекции дозировок сахароснижающих препаратов; более интенсивный синтез гидроксированных активных метаболитов на фоне использования индукторов микросомального окисления в пе-

ТАБЛИЦА 1. Перечень ненаркотических и наркотических анальгетиков

Препараты		Лекарственная форма	Разовая доза	Суточная доза
Ненаркотические анальгетики	Метамизол	Таблетки	500—1 000 мг	1—3 г
	Диклофенак	Таблетки, ампулы	50—10 мг	200—400 мг
Индометацин	Парацетамол	Таблетки, ампулы	200—400 мг 1 000 мг	1,5—2 г 3—4 г
	Таблетки, свечи	25 мг	150 мг	
	Ацетилсалициловая кислота	Таблетки	250—500 мг	2—3 г
	Баралгин, пенталгин, седалгин	Таблетки, ампулы	500—1 000 мг	2—3 г
Опиаты	Кеторолак	Таблетки, ампулы	10—30 мг 10—30 мг	60—120 мг 60—90
	Просидол	Таблетки	25—100 мг	400 мг
	Промедол	Таблетки, ампулы	10—20 мг	300 мг
	Омнопон	Ампулы	10—20 мг	100 мг
Синтетические опиоиды	Морфин	Таблетки, ампулы	10—20 мг	100 мг
	Трамадол	Капсулы, ампулы, свечи	50—100 мг	400—500 мг
	Буторфанол	Ампулы	2—4 мг	24 мг
	Бупренорфин	Таблетки, ампулы	0,2—0,4 мг	3,0 мг

чени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты); нарушение агрегации тромбоцитов при совместном назначении с вальпроатом натрия; снижение абсорбции при совместном приеме с антацидами.

Современные НПВП представляют собой гетерогенную группу препаратов. В хирургической практике одними из наиболее безопасных препаратов для купирования послеоперационного болевого синдрома считаются неселективные НПВП.

В связи с этим неселективные НПВП с определенными фармакологическими свойствами (коротким $T_{1/2}$, быстрым всасыванием и элиминацией, отсутствием печеночной рециркуляции) и «сбалансированной» активностью в отношении ингибции ЦОГ-1 и ЦОГ-2 могут превосходить селективные ингибиторы ЦОГ по эффективности [8].

Одним из наиболее известных и эффективных неселективных НПВП является кеторолак трометамин (Кеторол®). В России кеторолак используется исключительно у взрослого населения, между тем в США и Европе описан опыт его применения и в детской практике. Так, А.М. Lynn с соавт. [13] провели исследование фармакокинетики и фармакодинамики кеторолака трометамин у детей.

Кеторолак (Кеторол®) — один из препаратов пиролуксусной кислоты, который по своей анальгетической активности практически не уступает опиоидам. Это мощный анальгетик короткого действия. В дозе 30 мг внутримышечно кеторолак эквивалентен 12 мг морфина [3]. Анальгезия наступает через 15—20 мин и длится примерно 5—6 ч. Кеторолак в ампулах (30 мг / 1 мл) назначают в минимально эффективных дозах, подобранных в соответствии с интенсивностью боли и реакцией

больного. При необходимости возможно дополнительное назначение опиоидных анальгетиков в уменьшенных дозах. Препарат обладает также антипиретической и дезагрегационной активностью. Кеторолак не вызывает побочных реакций, свойственных опиоидам, не угнетает дыхание, не снижает моторику желудочно-кишечного тракта, к нему не наступает привыкания, не развивается лекарственная зависимость [1—3]. При приеме внутрь в таблетированной форме всасывается хорошо. Связь с белками — 99%. Более 50% метаболизируется в печени. Главным метаболитом является глюкуронид, который в виде Р-гидрооксикеторолака выводится почками (91%). Механизм действия кеторолака состоит в неселективном угнетении активности ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в периферических тканях и торможении продукции простагландинов (эйкозаноидов) — модуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления. Кеторолак не действует на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхательный центр и не обладает седативным эффектом.

Спектр показаний, при которых может быть использован кеторолак, весьма обширен: болевой синдром сильной и умеренной выраженности при травмах, зубной боли, боли в послеоперационном периоде, миалгии, артралгии, невралгии, радикулите, вывихе, растяжении, при ревматических и онкологических заболеваниях. Может применяться для купирования лихорадки, профилактики и лечения болевого синдрома различного происхождения (посттравматического, послеоперационного, послеродового, онкологического и др.), головных болей, включая мигрень, в комплексной терапии дисменореи.

Противопоказаниями для использования кеторолака являются повышенная чувствительность к пре-

паратам группы НПВП, бронхиальная астма, язва желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, гемофилия, декомпенсированная сердечная недостаточность, выраженная почечная и печеночная дисфункция, беременность, период лактации, детский возраст до 16 лет.

В хирургической практике применение кеторолака (Кеторола®) реализуется прежде всего с позиций препарата с выраженным анальгетическим потенциалом. При наличии исходных болевых ощущений у хирургических больных кеторолак может быть введен в премедиацию за 20—30 мин до начала оперативного вмешательства внутримышечно в дозе 10—30 мг в составе седативных и антигистаминных средств. В травматичный период операции на фоне поддержания анестезии вводится вторая доза (10—30 мг) кеторолака, действие которой может пролонгироваться и на ближайший послеоперационный период. Врач-анестезиолог сам подбирает наиболее подходящий момент для повторного введения препарата [6, 8].

В работах А.А. Тимофеева с соавт. приведены данные о применении кеторолака в практике челюстно-лицевого хирурга. У 20 пациентов с переломами нижней челюсти и повреждением нижнечелюстного нерва в комплекс лечебных мероприятий в качестве обезболивающего средства был включен кеторолак по следующей схеме: в первые 2 сут — по 10—20 мг перорально или внутримышечно через 8 ч (3 р/сут), 3—5-е сут — перорально по 10 мг через 12 ч (2 р/сут). Уже через 30—45 мин после первого приема данного препарата наблюдалось значительное уменьшение болевой реакции. У больных нормализовался сон, прием жидкой пищи не вызывал болевых ощущений. Для оценки интенсивности болевых реакций обследуемым проводили

тензоалгометрию, были изучены электрофизиологические показатели нижнечелюстной ветви тройничного нерва в ментальной точке в динамике лечения. Все показатели указывали на снижение болевой реакции у больных в период применения препарата кеторолак. В 1-й день после проведенной репозиции и фиксации отломков челюстей у больных при лечении кеторолаком сильные боли (8, 7 и 6 баллов) были отмечены у 80,0%, средней (5 баллов) степени — у 20,0% обследуемых, к 5-му дню терапии слабая интенсивность боли отмечена у 25,0%, ее отсутствие — у 75,0%. Пациентам с абсцессами и флегмонами

челюстно-лицевой области и шеи (22) в первые 2—3 дня лечения кеторолак назначали внутримышечно, а с 3—4-го дня — перорально. На 4-й день после операции вскрытия гнойно-воспалительного процесса в мягких тканях применение механотерапии у этих больных уже не вызывало болевых ощущений. Побочные эффекты (сонливость, усиление потоотделения и тошнота) наблюдались у 1 пациента. У этого больного данные симптомы появились после внутримышечного применения больших доз (30 мг) кеторолака, они самостоятельно купировались при снижении дозы вводимого препарата.

Таким образом, неселективные НПВП, и в частности кеторолак, являются лекарственными средствами, занимающими очень важное место в клинической практике. Однако дальнейшее изучение действия кеторолака в хирургической практике позволит представить, как фактически действует лекарственное средство в различных когортах пациентов (например, в условиях полипрагмазии; у лиц старших возрастных групп), оценить клиническую эффективность и безопасность лечения, выявить возможности широкого внедрения данного препарата в схемы хирургической анальгезии.



ИСТОЧНИКИ

1. Избранные лекции по региональной анестезии и лечению послеоперационной боли 2006-2009. Выпуск 1, 2009. Под ред. А.М. Овечкина, Е.С. Горобца, Е.М. Шифмана.
2. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии. *РМЖ*, 2007, 15(29): 2206-2210.
3. Буров Н.Е. Анальгезия послеоперационного периода. *РМЖ*, 2003, 11(21): 1172-1177.
4. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006. 88 с.
5. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезбоживание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ*, 2006, 14(12): 865-87.
6. Овечкин А.М. Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*, 2009, 3(2).
7. Тимофеев А.А., Н.А. Ушко, А.В. Дакал и др. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков, используемых в челюстно-лицевой хирургии. *Стоматолог-практик*, 2010, 3.
8. Шень Н.П., Логвиненко В.В., Василенко П.Б. Кеторолак в современном послеоперационном обезболивании: возможности применения в стационаре и при реализации стационар-замещающих технологий. *Амбулаторная хирургия*, 2015, 3-4: 59-60.
9. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Editors Vein JR, Botting RM, William Harvey Press. P. 524-540.
10. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P et al. Increased Tumor Necrosis Factor— and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anest Analg*, 2007, 104: 949-954.
11. Gordon S, Brahim J, Rowan J. Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, 72: 175-183.
12. Jcnoure P, Gorsheysky O, Ryf C et al. Randomized, double-blind, multicenter study of nimesulide vs. diclofenac in adults with acute sport injuries. *J Clin Res*, 1998, 1: 343-356.
13. Lynn AM, Bradford H, Kantor ED, Seng KY, Salinger DH, Chen J, Ellenbogen RG, Vicini P, Anderson GD. Postoperative ketorolac tromethamine use in infants aged 6-18 months: the effect on morphine usage, safety assessment, and stereo-specific pharmacokinetics. *Anest Analg*, 2007, 104(5): 1040-1045.
14. Mehta V, Johnston A, Cheung R et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(3): 430-435.
15. Ramella G, Costagli V, Vetere M, et al. Comparison of nimesulide and diclofenac in the prevention and treatment of painful inflammatory postoperative complications of general surgery. *Drugs*, 1993, 46(suppl 1): 159-161.
16. Samad K, Moore K, Sapirstein A. Interleukin-1— mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*, 2001, 410: 471-475.
17. Tassorelli C, Greco R, Sandrini G, Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs*, 2003, 63(Suppl 1): 9-22.