

**Нестероидные  
противовоспалительные...  
и проблема  
послеоперационного  
обезболивания**



**Первый  
Московский Государственный  
Медицинский Университет  
имени И.М. Сеченова**

**Сокологорский С.В.  
Москва**



**Является ли проблемой  
послеоперационное  
обезболивание?**



- **50% оперированных больных в США считают послеоперационное обезболивание неудовлетворительным**

**(Polomano R et al., 2008)**



- **55% всех оперированных пациентов были не удовлетворены качеством обезболивания (Maier C et al., 2010)**





Эпидемиологическое исследование RATHOS, включившее 7 стран Центральной и восточной Европе (746 клиник) в очередной раз выявило неудовлетворительное качество послеоперационного обезболивания, и необходимость принятия неотложных мер по его улучшению



**Benhamou D. et al., 2008**



# Опиоиды – «золотой стандарт»!

## Но!

- Опиоиды оказывают на ноцицепцию два противоположных эффекта: на начальном этапе доминирует анальгезия, которая позднее замещается гиперальгезией.

Hodsman NBA, Burns J, Blyth A, et al.  
Anaesthesia 1987;42:1005– 8.





# Опиоиды – «золотой стандарт»!

## Но!

- Широкое использование опиоидов у онкологических больных может повышать риск появления метастазов вероятно, за счет индуцируемой ими иммуносупрессии.



Biki B., Mascha E., Moriarty D.  
Anesthesiology.- 2008. – V.109.- P.180-187.



# Опиоиды – «золотой стандарт»! Но!

- Боль после кесарева сечения имеет два компонента – послеоперационная (соматическая) боль от самой раны и висцеральная боль от матки.



Lowder JL, Shackelford D, Holbert D, Beste T. ,Am J Obstet Gynecol 2003;189:1559–62.

- Опиоиды хорошо подавляют соматическую боль.



Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. , Anesthesiology 1988;68:444–8.

**А что делать с висцеральным компонентом?**





**НПВС!?**



**Попадут ли в цель?**

# Physicians' Views Of The Relative Importance Of Thirty Medical Innovations

A survey of leading general internists provides a useful consensus on the relative importance of innovations to their patients.

*by Victor R. Fuchs and Harold C. Sox Jr.*

---

H E A L T H   A F F A I R S   -   V o l u m e   2 0 ,   N u m b e r   5

©2001 Project HOPE—The People-to-People Health Foundation, Inc.

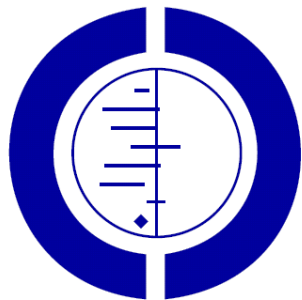
**Опрос среди 225 врачей-экспертов США:  
30 наиболее значимых инноваций в  
медицине за последние 30 лет по мнению**



# 30 наиболее значимых медицинских инноваций за последние 30 лет

№	событие	рейтинг
1	Магнитно-резонансная и компьютерная томография	0,878
3	Баллонная ангиопластика	0,758
6	Операции аорто-коронарного шунтирования	0,693
7	Ингибиторы протонной помпы	0,687
10	Эндопротезирование крупных суставов	0,649
14	Лапароскопическая хирургия	0,558
<b>15</b>	<b>НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 для послеоперационного обезболивания</b>	<b>0,531</b>
17	Фторхинолоны	0,487
23	Helicobacter pylori выявление и лечение	0,351
26	Блокаторы кальциевых каналов	0,291
30	Трансплантация костного мозга	0,182

- **«НПВС являются эффективными анальгетиками для лечения острой боли» (доказательства I-го уровня, Кокрановская база данных)**
- **«Парацетамол, НПВС и являются важнейшими компонентами мультимодальной анальгезии» (доказательства II-го уровня)**



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

# Место НПВС в схеме мультимодальной анальгезии



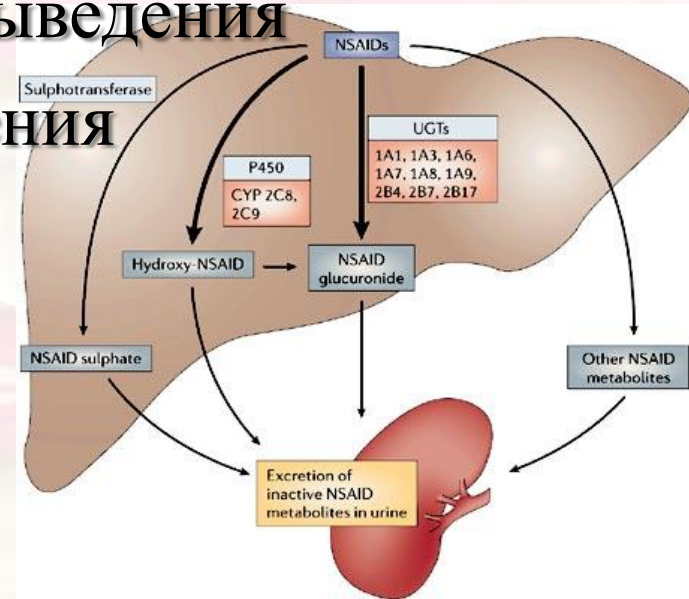


**НПВС – препараты терапевтической направленности, их использование может рассматриваться как компонент интенсивной терапии**



# Фармакология НПВС

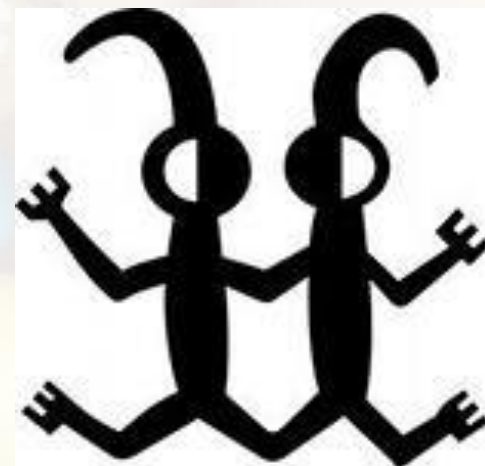
- Хорошая абсорбция
- Печеночный метаболизм
- Высокая связываемость белками
- Печеночный и почечный пути выведения
- Различные периоды полувыведения



Основой фармакологического действия НПВС является подавление циклоксигеназ 1 и 2 типов



(Drugs Therapy Perspectives, 2000)



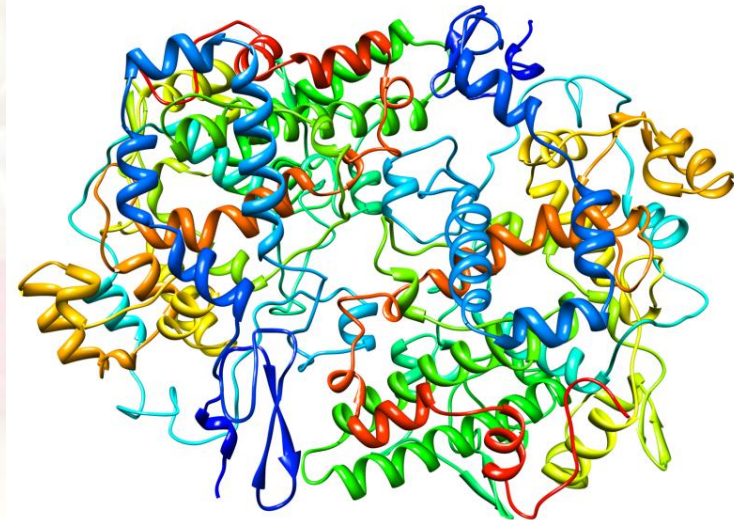


# Функции циклоксигеназ (ЦОГ)

## **ЦОГ-1 - конститутивная :**

Присутствует во всех органах и тканях:  
в желудке, кишечнике, почках, в эндотелии сосудов.

- **Гомеостатические функции**
  - Защита слизистой ЖКТ
  - Активация тромбоцитов
  - Регуляция функции почек
  - Дифференцировка макрофагов



Молекула ЦОГ-1

# Функции циклоксигеназ: ЦОГ-2

## ЦОГ – 2 - индуцируемая

Продуцируется при воспалении, неопластических процессах.

В малых количествах содержится в почках, матке, яичниках, в головном мозге и тонком кишечнике.

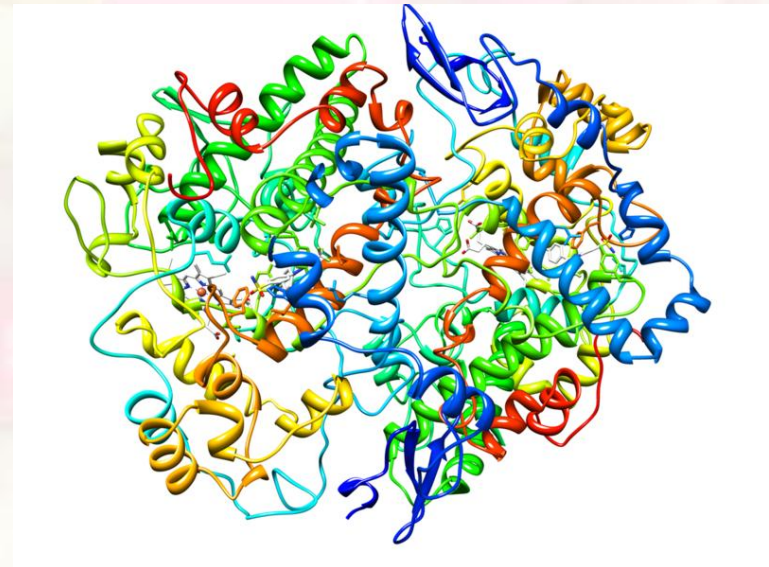
### Патологические

- Информация
- Боль
- Лихорадка
- Неконтролируемая пролиферация

- Регенерация тканей

- Физиологические

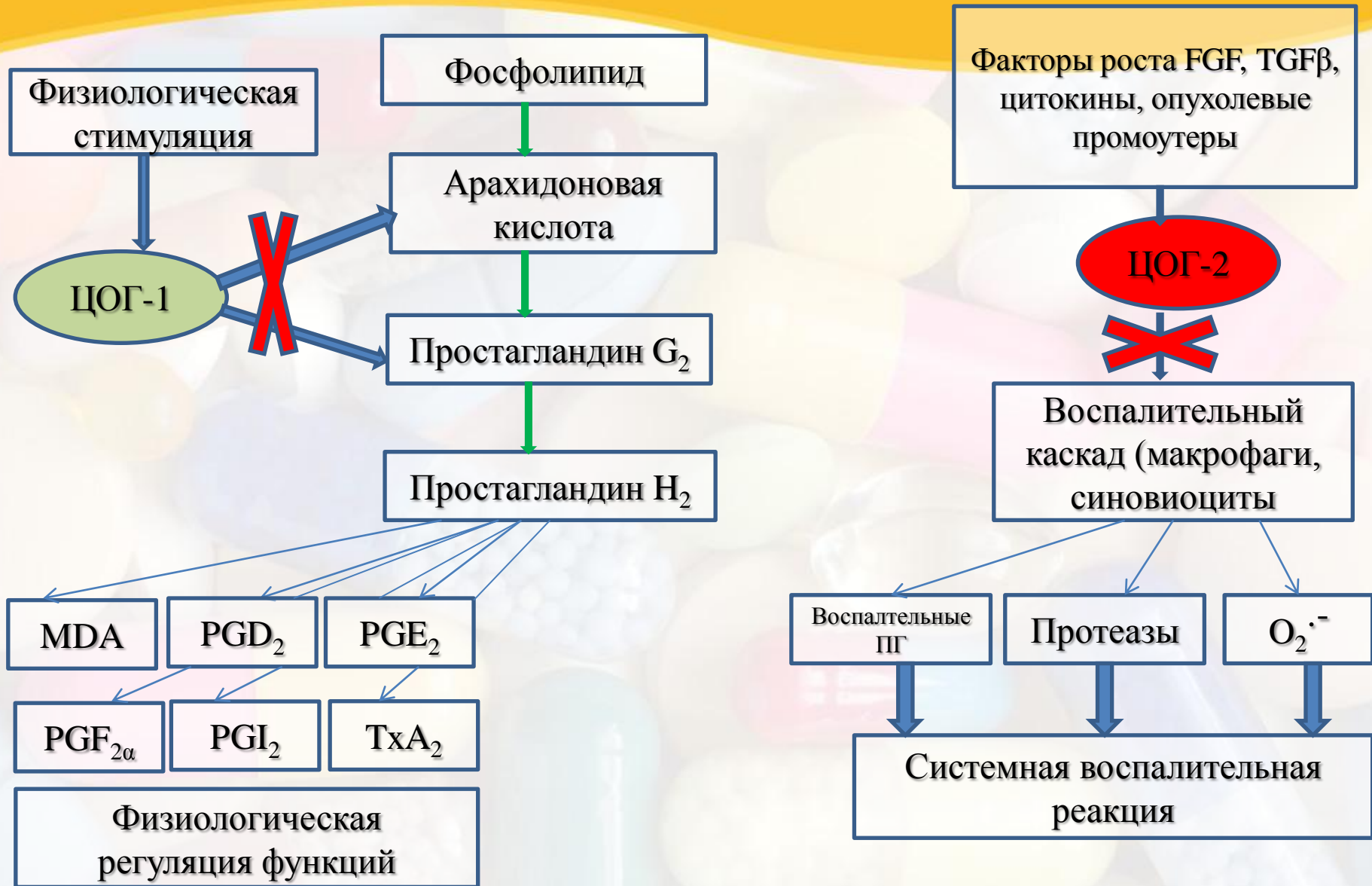
- Репродуктивная функция
- Регуляция функции почек
- Другие



Молекула ЦОГ-2



# Функции циклоксигиназ и НПВС





# Анальгетическая активность

- **селективные ингибиторы ЦОГ-1**  
(кетопрофен, пироксикам)
- **неселективные ингибиторы ЦОГ**  
(большинство «стандартных» НПВС)
- **преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2**  
(мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак)
- **специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2** (коксибы)

Противовоспалительная активность



# Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (Drugs Therapy Perspectives, 2000)

## **Выраженная активность в отношении ЦОГ-1**

- Аспирин
- Индометацин
- Кетопрофен
- Пироксикам
- Сулиндак

## **Умеренная активность в отношении ЦОГ-1**

- Диклофенак
- Ибупрофен
- Напроксен и др.

## **Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2**

- Лорноксикам

## **Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2**

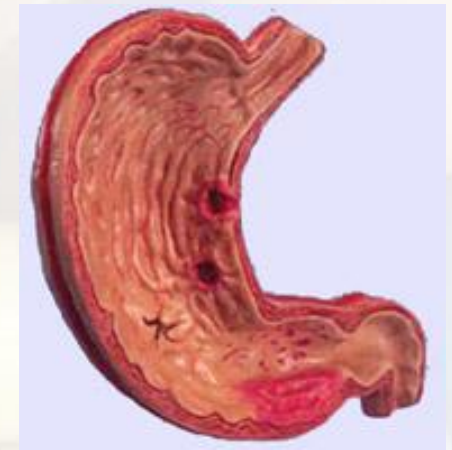
- Этодолак
- Мелоксикам
- Нимесулид
- Набуметон

## **Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2**

- Целекоксиб
- Рофекоксиб

# Фармакология НПВС: плюсы и минусы

- + Результирующее подавление синтеза простагландинов – основа терапевтического эффекта всех НПВС
- Подавление синтеза простагландинов в слизистой желудка вызывает повреждения ЖКТ: диспепсия, гастрит, язвы!





## ***Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Patient-controlled Analgesia Morphine Side Effects***

*Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*

Emmanuel Marret, M.D.,\* Okba Kurdi, M.D.,\* Paul Zufferey, M.D.,† Francis Bonnet, M.D.‡

- **22 контролируемых рандомизированных исследования, n = 2307**
- **Назначение НПВС снижает :**
  - **ПОТР на 30%**
  - **Тошноту на 12%**
  - **Рвоту на 32 %**
  - **Глубину седации на 29%**

**Не оказывает влияния на частоту кожного зуда, затруднения мочеиспускания, степень угнетения дыхания**

- НПВС снижают проницаемость брюшины (особенно при возникновении хирургической инфекции);
- НПВС оказывают положительное влияние на разрешение пареза кишечника, уменьшая отек и воспаление кишечной стенки, обусловленные системной воспалительной реакцией (выброс медиаторов воспаления – гистамин, простагландины и др.).

*(Hollman M, Durieux M. // Anesthesiology.-2000.-V.93)*

**НПВС – препараты терапевтической направленности, их использование может рассматриваться как компонент интенсивной терапии**





**НШВС!**

**Альтернатива или адьювант?**



# НПВС vs Агонит-Антагонист

- Кетопрофен более эффективен, как анальгетик по сравнению с трамадолом при послеоперационном обезболивании
- Кетопрофен обладает меньшим количеством побочных эффектов, что более безопасно для матери
- Назначения кетопрофена через фиксированные интервалы времени более эффективно, чем применение «по требованию».



# Как быть с опиоид-зависимыми пациентками?

- Применение НПВС у опиоид-зависимых пациенток позволяет либо полностью отказаться от применения наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания, либо существенно снизить их потребление.

Höflich AS, Langer M, Jagsch R, et al

**Peripartum pain management in opioid dependent women.**

Eur J Pain.2012 Apr;16(4):574-84. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.08.008.





# НПВС в схеме послеоперационного обезболивания при кесаревом сечении

- Применение НПВС эффективно утоляет боль, уменьшает, а в некоторых случаях исключает применение опиоидов после операции кесарева сечения

Lowder JL, Shackelford DP, Holbert D, Beste TM. A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after cesarean section to reduce pain and narcotic usage. Am J Obstet Gynecol 2003 Dec;189(6):1559-62;



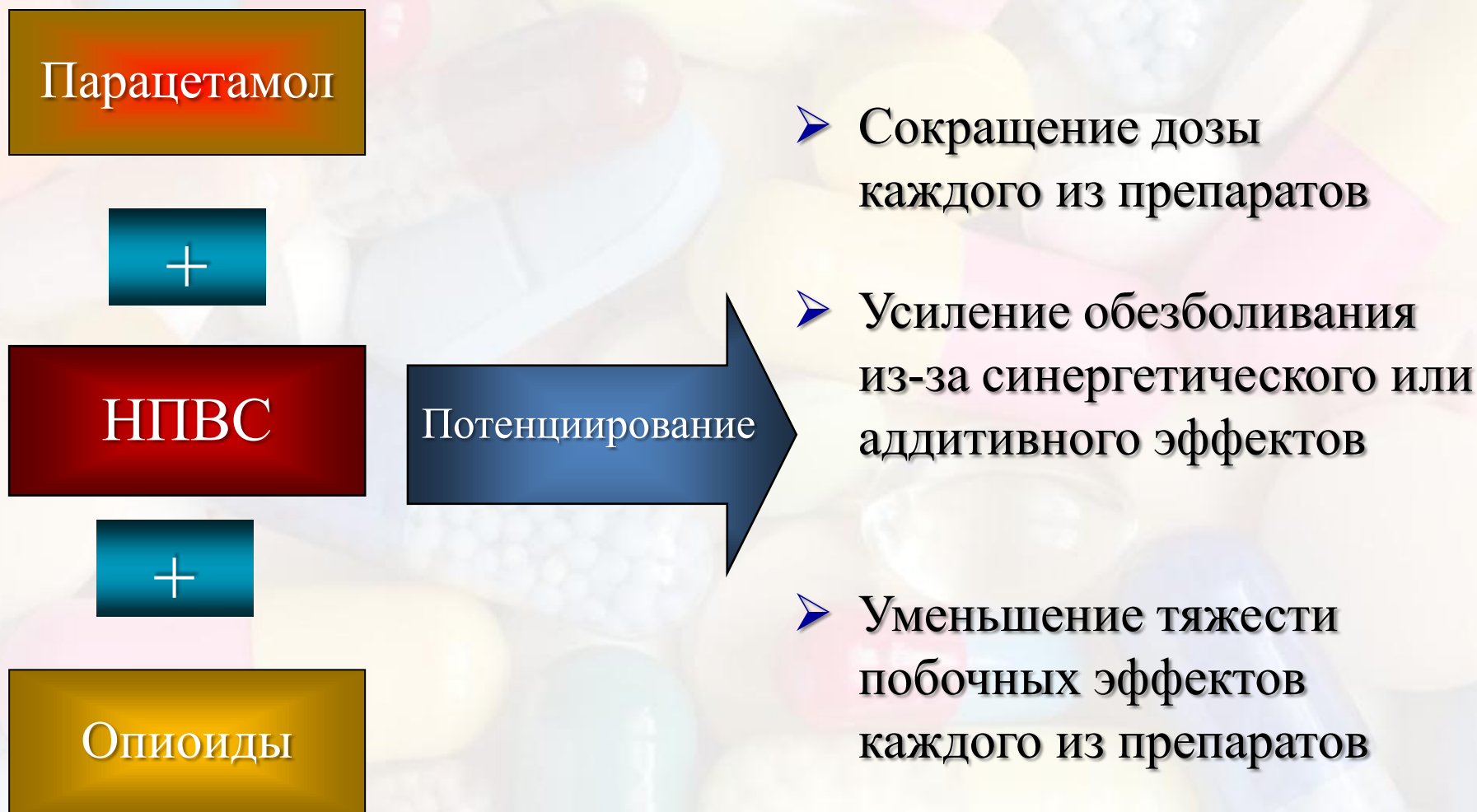
- Добавление кеторопрофена в схему послеоперационного обезболивания родильниц позволило в 2 раза снизить потребность в наркотических анальгетиках

Use of Ketoprofen for Pain Control After Cesarean Section

*Am Fam Physician.* 2004 Jul 1;70(1):191-192.



# Мультимодальная аналгезия





# Европейские рекомендации по фармакотерапии послеоперационного болевого синдрома

## Хирургические вмешательства

### «Малой»

#### травматичности

- Грыжесечения
- Флебэктомии
- Лапароскопические операции

- **НПВС** + парацетамол  
± слабые опиоиды
- Инfiltrация раны местными анестетиками

### «Средней»

#### травматичности

- Протез.таз.сустава
- Гистерэктомии
- Челюстно-лицевые

- **НПВС** + парацетамол  
± опиоид сред.силы
- Инfiltrация раны местными анестетиками
- Блокады периферических нервов

### «Высокой»

#### травматичности

- Торакотомии
- Органы брюш.полости
- Коленный сустав

- **НПВС** + парацетамол
- Эпидуральная анальгезия  
± мощный опиоид

Treatment Modalities

# A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges

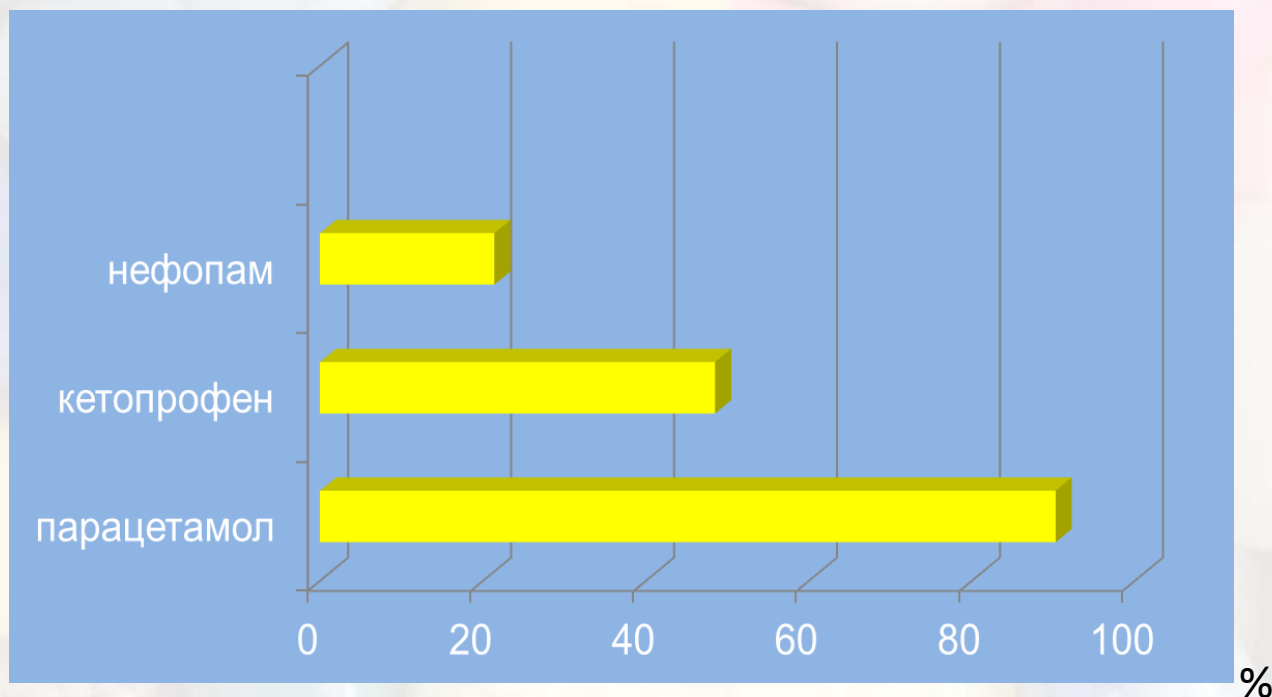
Dominique Fletcher<sup>a,c,\*</sup>, Christophe Fermanian<sup>b</sup>, Alain Mardaye<sup>b</sup>, Philippe Aegerter<sup>b</sup>  
Pain and regional anesthesia committee of the French Anesthesia  
and Intensive Care Society (SFAR)



Pain xxx (2008) xxx-xxx

**PAIN**

[www.elsevier.com/locate/pain](http://www.elsevier.com/locate/pain)



%

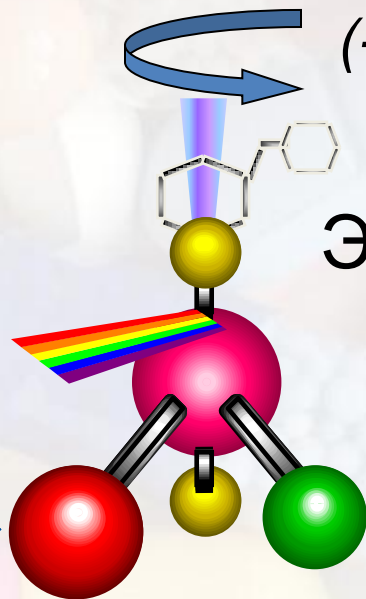
Кетопрофен – второй по частоте использования во Франции  
неопиоидный анальгетик (>45% всех пациентов)

# Кетопрофен

## R(-) ketoprofen

«R» – заместитель с правой стороны

Вращение против часовой стрелки (-)



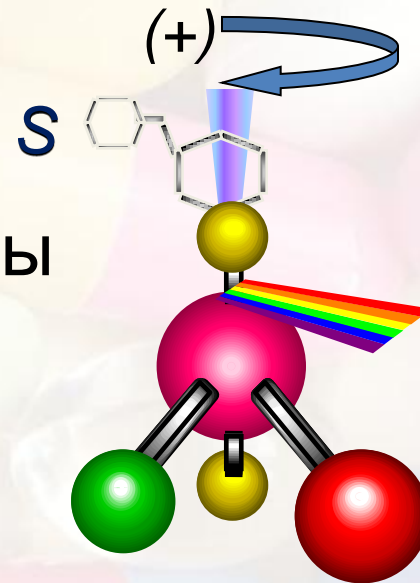
Энанτιомеры

*Лишен фармакологической активности. Токсичен, повышенный риск желудочно-кишечных поражений*

## S(+) ketoprofen

«S» – заместитель с левой стороны

Вращение по часовой стрелке (+)

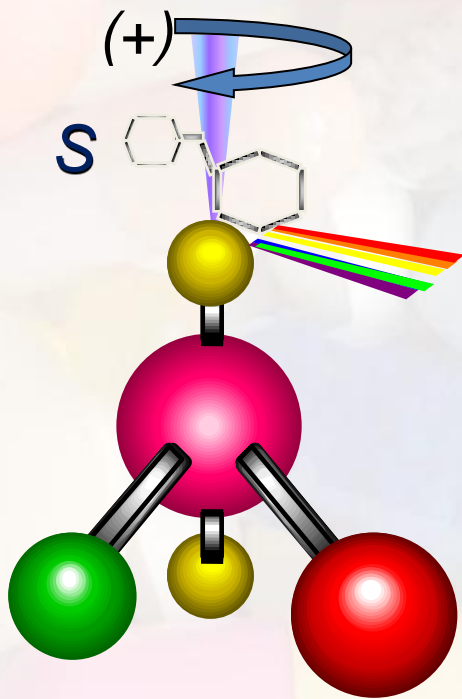


*Мощный анальгетик с высокой противовоспалительной активностью и сниженной токсичностью*



# Дексалгин® (dexketoprofen)

Правовращающий S-энантиомер кетопрофена



- Достижение анальгетического эффекта использованием меньших доз препарата, в сравнении с его рацемическим предшественником
- За счет исключения «бесполезного» изомера снижается риск проявления побочных эффектов

# Почему дексалгин?

1. **Возможность использования значительно меньших доз препарата.**



2. **Наличие ампулированных форм выпуска позволяет принять, как в отделениях реанимации, так и в послеродовом отделении, обеспечивая преимущество лечения.**



# Дексалгин® Основные свойства

- Быстрое начало действия (эффект развивается в среднем через 30 минут после приема таб. формы препарата)
- Выраженный обезболивающий эффект
- Оптимальный профиль безопасности
- Двойной механизм действия (центральный и периферический)



# Эквивалентные дозы декскетопрофена и препаратов сравнения

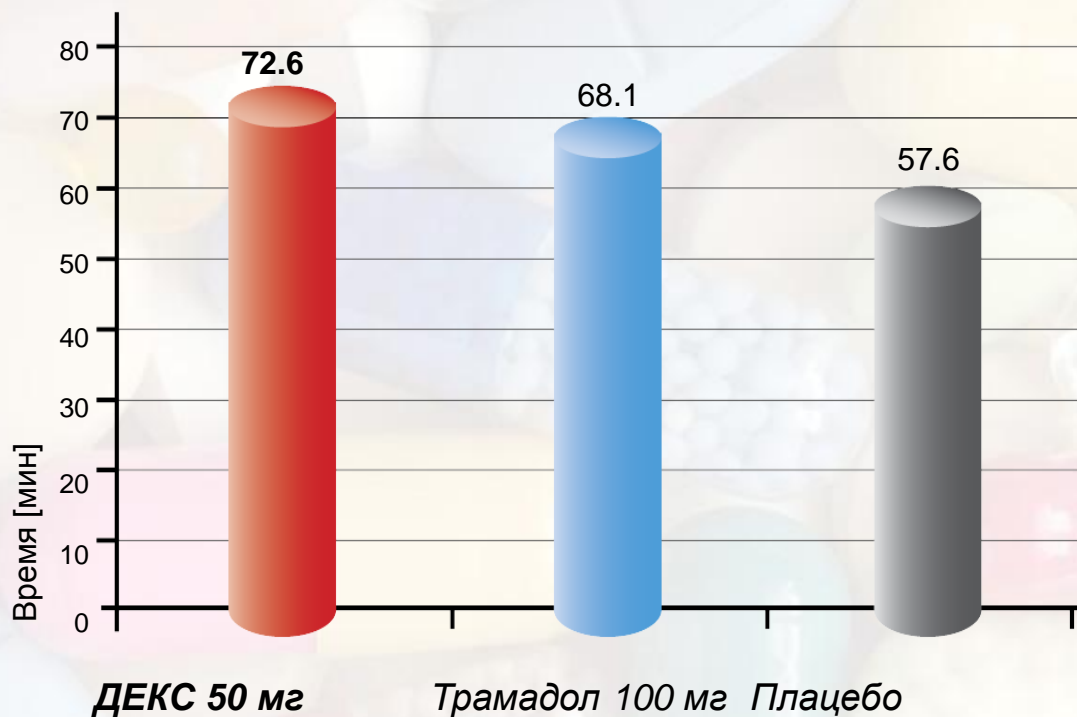
Доза декскетопрофена после ортопедических операций	Эквивалентные дозы
25 мг per os	50 мг трамадола
	50 мг диклофенака
	500 мг парацетамола + 22,5 мг кодеина
	50 мг кетопрофена
50 мг в/м или в/в 2-3 р/сут	100 мг кетопрофена 2 р/сут
	100 мг трамадола 2 р/сут
	75 мг диклофенака 2 р/сут

( Moore A., Barden J., 2008)



# Эффективность ДЕКСКЕТОПРОФЕНА в сравнении с трамадолом в послеоперационном обезболивании

Наибольший интервал времени до первого  
дополнительного введения морфина



## Результаты

➤ Интервал времени до первого  
дополнительного введения  
морфина длиннее при введении  
ДЕКСАЛГИНА

### Протокол

Двойное слепое, рандомизированное,  
многоцентровое

### Лечение

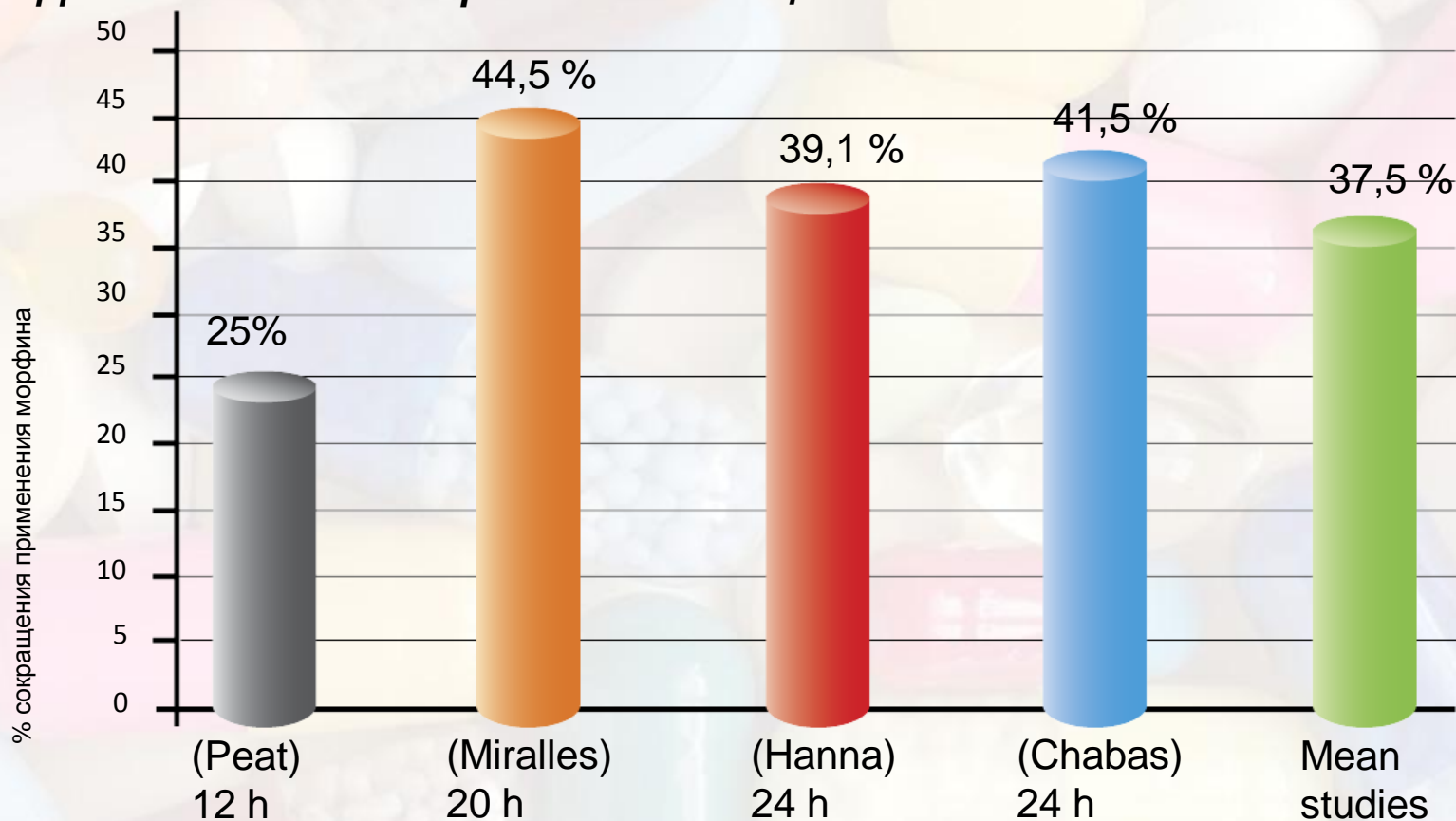
а) плацебо,  
б) ДЕКС 50 мг, 2 в/в инфузии (за 30  
мин до пробуждения + через 6 ч)  
в) трамадол 100 мг, в/в болюсом

### Пациенты

Большие ортопедические операции  
(бедро, коленный сустав); n=215

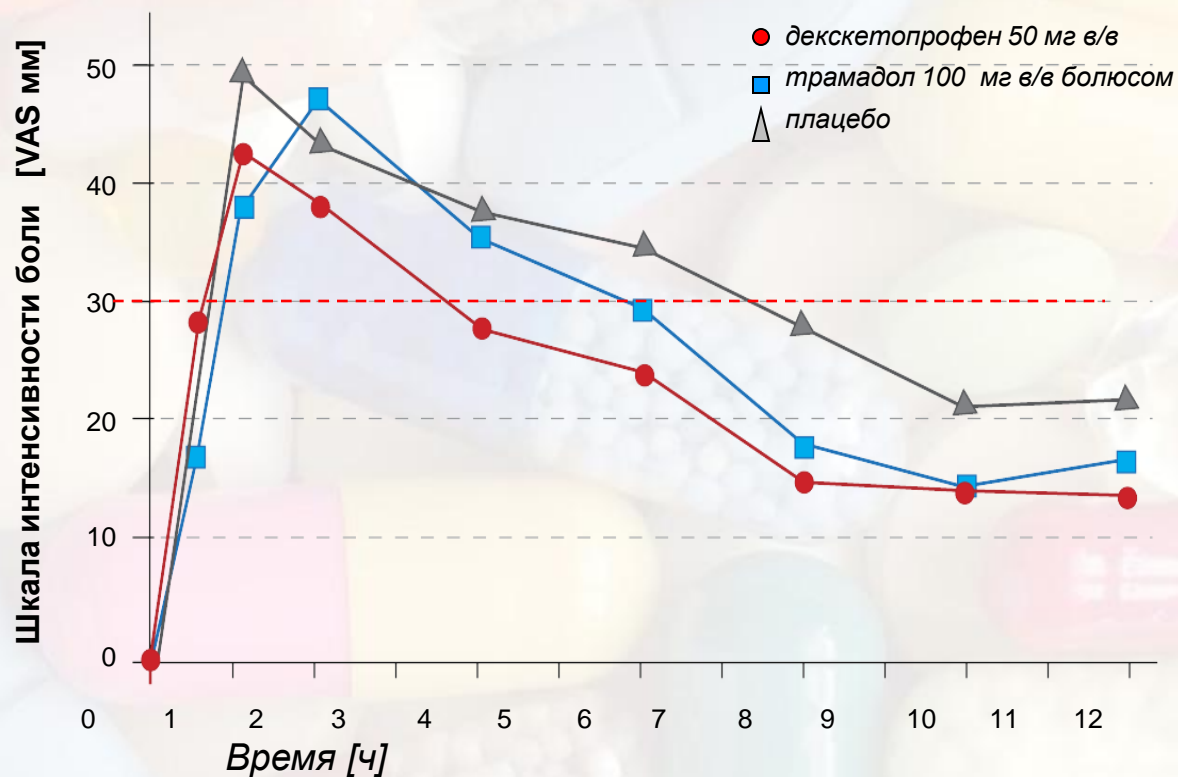
# Дексалгин® в п/операционном периоде сокращает потребность в опиоидах

**Сокращение применения морфина при назначении препарата Дексалгин® 50мг в сравнении с плацебо**



# Декскетопрофен vs трамадол

*Быстрое и продолжительное обезболивающее действие*



**Результаты при введении ДЕКСАЛГИНА:**

- более быстрое наступление обезболивания
- на 2 ч продолжительнее обезболивающее действие (VAS < 30)

## **Протокол**

Двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое

## **Лечение**

- а) плацебо,
- б) ДЕКС 50 мг, 2 в/в инфузии
- в) трамадол 100 мг, в/в болюсом

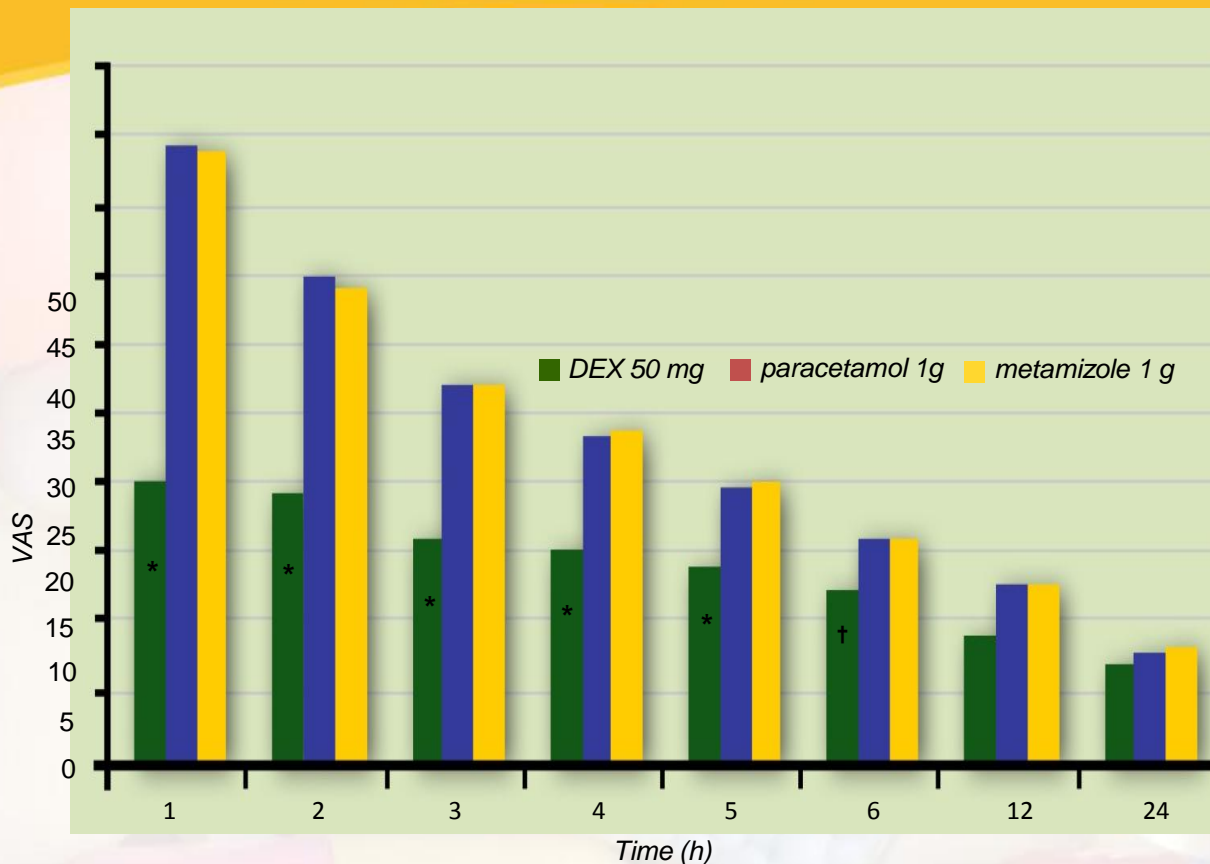
## **Пациенты**

Большие ортопедические операции (бедро, коленный сустав); n=215

# Postoperative pain (Karaman)

## Efficacy vs. metamizole and paracetamol (VAS)

Significantly more effective in the first post-op phase



Visual Analog Scale (VAS; 0 = no pain and 100 = worst pain imaginable)  
Data are presented as means  $\pm$  SD (95% CI); \*  $p < 0.01$ , †  $p < 0.05$  vs Group P and M.

Karaman Y, et al. Nobel Med 2010; 6(2): 47-52

### Design

prospective, double-blind, randomized study

### Medication

Group D received 50 mg dexketoprofen i.v. trometamol (three times daily),  
Group P received 1 g paracetamol i.v. (four times daily) and  
Group M received 1 g metamizole (three times daily) i.v.

Rescue medication: 1 mg/kg pethidine

### Patients

n = 90 patients aged between 18–65 years and undergoing elective ENT (ear, nose, throat) surgery

### Results

**Opioid sparing effect under DEX in the first 24 hours post-OP**

**Conclusion:**  
**More efficient analgesic effect under DEX 50 mg**

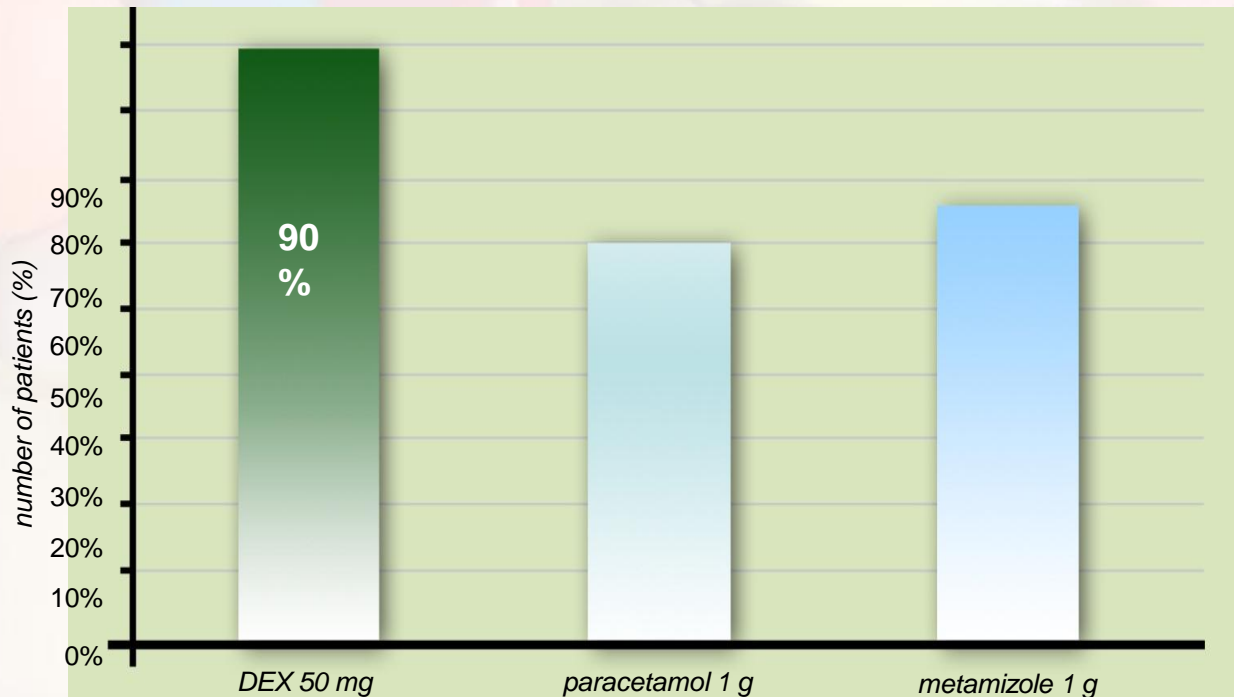


# Postoperative pain (Karaman)

## Efficacy vs. metamizole and paracetamol

DEX 50 mg significantly more effective in the first post-op phase

Patients with **no need** for rescue medication



### Design

prospective, double-blind, randomized study

### Medication

Group D received 50 mg dexketoprofen i.v.  
trometamol (three times daily),  
Group P received 1 g paracetamol i.v. (four times daily) and  
Group M received 1 g metamizole (three times daily) i.v.

Rescue medication: 1mg/kg pethidine

### Patients

n = 90 patients aged between 18–65 years and undergoing elective ENT (ear, nose, throat) surgery

### Results

**Opioid sparing effect under DEX in the first 24 hours post-OP**

**Conclusion:**  
**More efficient analgesic effect under DEX 50 mg**

Less need for rescue medication (opioid) 24 hours post-OP:  
No additional opioid analgesic required in 90% of patients treated with DEX.

# Фармацевтическая сочетаемость в/в вводимого дексалгина

Препарат	Прямое смешивание в одном шприце	Совместное капельное введение	
		Растворение в 30 мл раствора	Растворение в 100 мл раствора
Допамин	НЕТ	НЕТ	ДА
Гепарин	ДА	ДА	ДА
Лидокаин	ДА	ДА	ДА
Морфин	ДА	ДА	ДА
Пентазоцин	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Прометазин	НЕТ	НЕТ	НЕТ

# Вариант схемы монотерапии

	Дексалгин® (ампулы)
Способ применения	в/м; в/в 50 мг (2мл) = 1 ампула каждые 8-12 часов
Суточная доза	150 мг (6мл) = 3 ампулы
Курс лечения	1-2 дня

# Вариант схемы лечения послеоперационной боли дексалгином

После операции	Дексалгин® 50 мг (амп.)	Дексалгин® 25 мг (таб.)
1-й день		
2-й день		
3-й день		
4-й день		
5-й день		





**Применение всех НПВС  
эффективнее в мультимодальной схеме анальгезии**

# Европейские рекомендации по фармакотерапии послеоперационного болевого синдрома

## Хирургические вмешательства

### «Малой»

#### травматичности

- Грыжесечения
- Флебэктомии
- Лапароскопические операции

- **НПВС** + парацетамол  
± слабые опиоиды
- Инfiltrация раны  
местными анестетиками

### «Средней»

#### травматичности

- Протез.таз.сустава
- Гистерэктомии
- Челюстно-лицевые

- **НПВС** + парацетамол  
± опиоид сред.силы
- Инfiltrация раны  
местными анестетиками
- Блокады периферических нервов

### «Высокой» травматичности

- Торакотомии
- Органы брюш.полости
- Коленный сустав

- **НПВС** + парацетамол
- Эпидуральная анальгезия  
± мощный опиоид

Treatment Modalities

## Декскетопрофен - компонент мультимодальной анальгезии

При малотравматичных операциях:

Парацетамол 1000 мг X 3 в/в  
+ Дексалгин 50 мг X 3 в/в

При высокотравматичных операциях :

Парацетамол 1000 мг X 3 в/в  
+ Дексалгин 50 мг X 3 в/в  
Промедол 20 мг X 1-2



# Основные преимущества дексалгина

1. Выраженный анальгетический эффект
2. Бóльшая продолжительность анальгетического эффекта
3. Хорошая совместимость с другими группами препаратов
3. **Возможность назначения малых доз препарата**
4. **Низкая частота появления побочных эффектов**
5. Наличие ампулированных форм для в/в и в/м введений





# Противопоказания к применению НПВС

## Абсолютные:

1. Язвенная болезнь в стадии обострения;
2. Желудочно-кишечные кровотечения;
3. Острая почечная, либо печеночная недостаточность;
4. Аллергия к салицилатам - "аспириновая" бронхиальная астма.



## Относительные:

1. Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки, предъязвенные состояния;
2. Гипокоагуляционные состояния;
3. Пожилой возраст пациентки.



- **FDA предостерегает**
- **от использования НПВС для обезболивания родов – отрицательное влияние на гемодинамику плода,**
- **и у кормящих матерей – нежелательное подавление простагландинов у новорожденного**

Use of Ketorolac for Pain Control After Cesarean Section  
*Am Fam Physician.* 2004 Jul 1;70(1):191-192.



- Американская Академия Педиатрии, тем не менее, считает безопасным употребление НПВС кормящими матерями



American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. *Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics* 2001; 108 :776–85.

# Рекомендации

- **Упреждающая анестезия;**
- **Регулярное введение – не «по потребности»;**
- **Более эффективно применение в мультимодальных схемах анальгезии;**
- **Кратковременность курса – не более 2-4 дней;**
- **Контроль гемостаза (тромбоциты!);**
- **Противоязвенная настороженность.**



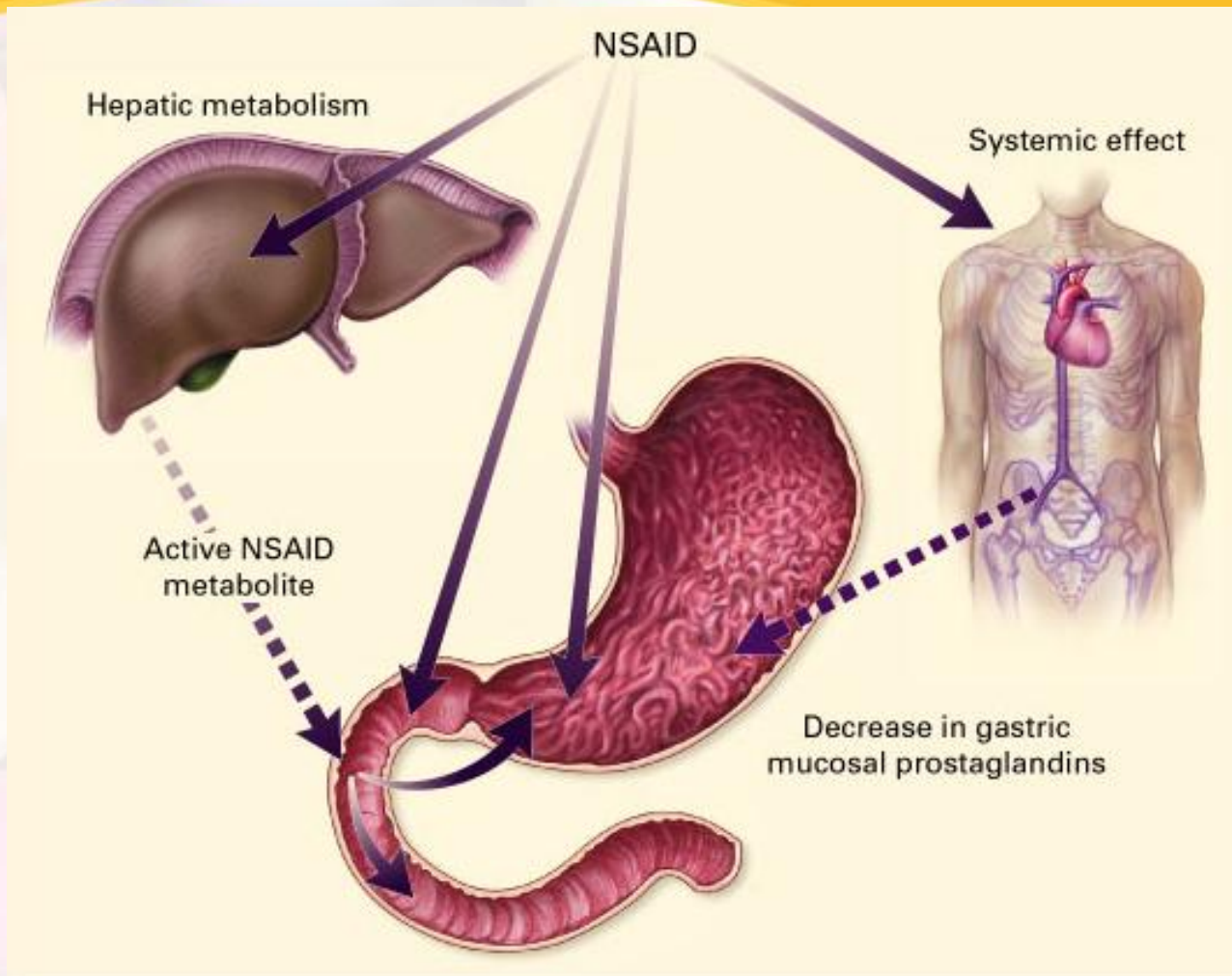




**Благодарю за  
внимание!**



# Mechanism of GI toxicity



# Опиоиды, побочные эффекты

- Тошнота/рвота
- Седация
- Угнетение дыхания
- Депрессия
- Зуд
- Запоры
- Задержка мочи
- Привыкание

