

**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 PATHOS, 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?

Кроме того, опиоиды это:

- Тошнота/рвота;
- Седация;
- Угнетение дыхания;
- Депрессия;
- Кожный зуд;
- Запоры;
- Задержка мочи;
- Привыкание!



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

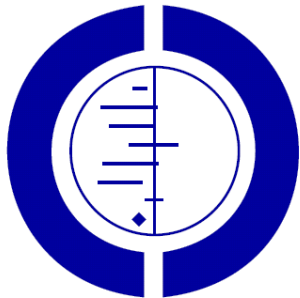
©2001 Project HOPE—The People-to-People Health Foundation, Inc.

**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
15	НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 для послеоперационного обезболивания	0,531
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

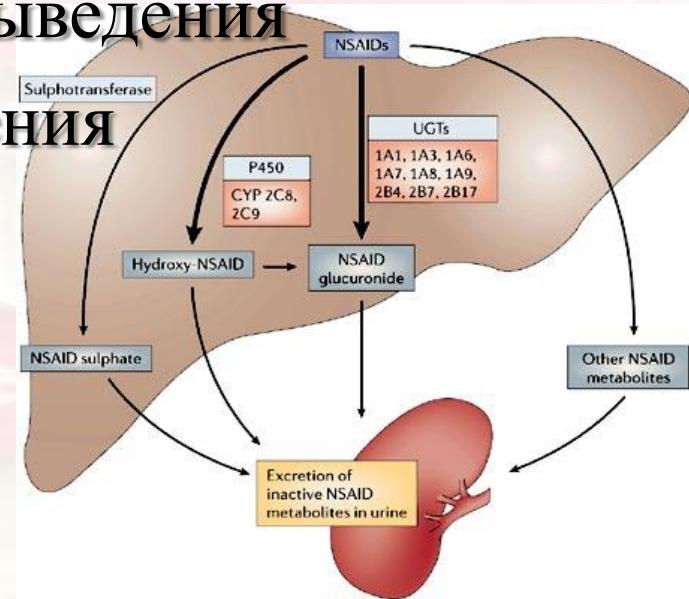


НПВС – препараты терапевтической направленности, их использование может рассматриваться как компонент интенсивной терапии



Фармакология НПВС

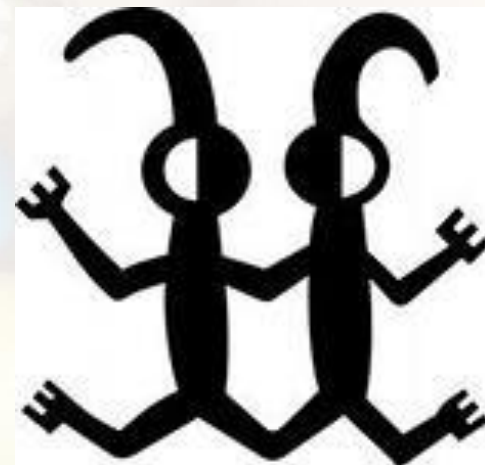
- Хорошая абсорбция
- Печеночный метаболизм
- Высокая связываемость белками
- Печеночный и почечный пути выведения
- Различные периоды полувыведения



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.

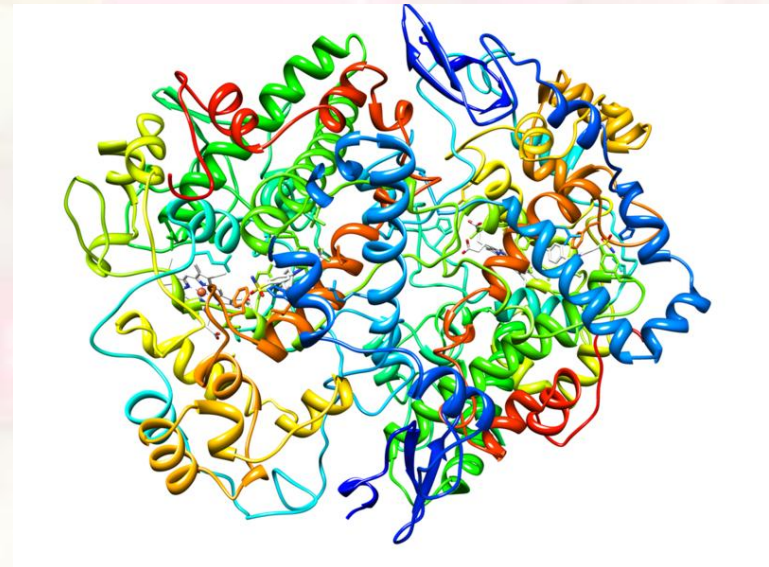
Патологические

- Информация
- Боль
- Лихорадка
- Неконтролируемая пролиферация

- Регенерация тканей

- Физиологические

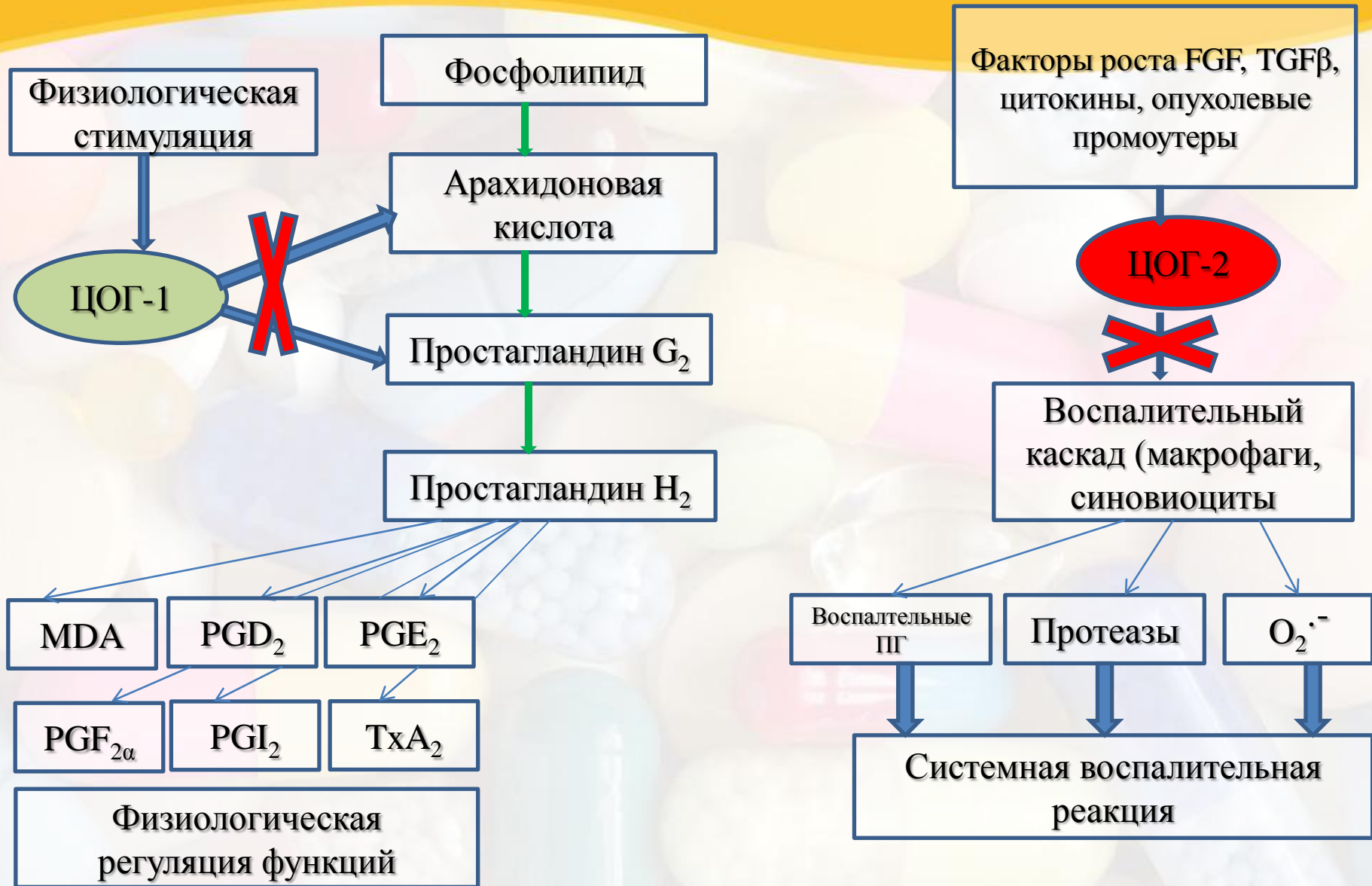
- Репродуктивная функция
- Регуляция функции почек
- Другие



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

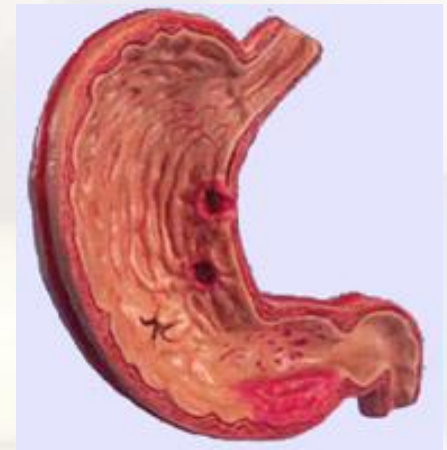
- Этодолак
- Мелоксикам
- Нимесулид
- Набуметон

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».



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;



НПВС в схеме послеоперационного обезболивания при кесаревом сечении

- 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.



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.



Мультимодальная аналгезия

Парацетамол

+

НПВС

+

Опиоиды

Потенцирование

- Сокращение дозы каждого из препаратов
- Усиление обезболивания из-за синергетического или аддитивного эффектов
- Уменьшение тяжести побочных эффектов каждого из препаратов

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

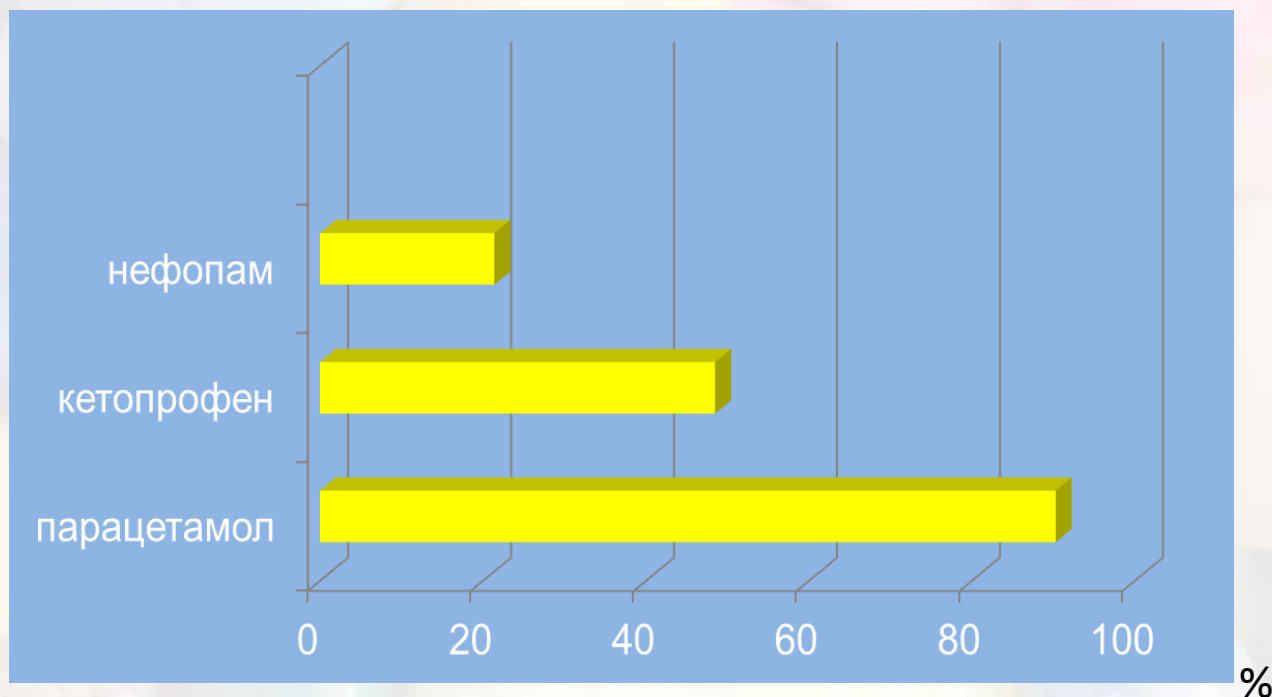
Dominique Fletcher^{a,c,*}, Christophe Fermanian^b, Alain Mardaye^b, Philippe Aegerter^b
Pain and regional anesthesia committee of the French Anesthesia
and Intensive Care Society (SFAR)



Pain xxx (2008) xxx-xxx

PAIN

www.elsevier.com/locate/pain



%

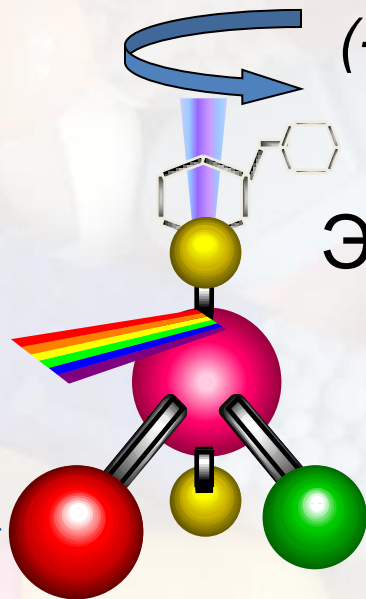
Кетопрофен – второй по частоте использования во Франции
неопиоидный анальгетик (>45% всех пациентов)

Кетопрофен

R(-) ketoprofen

«R» – заместитель с правой стороны

Вращение против часовой стрелки (-)



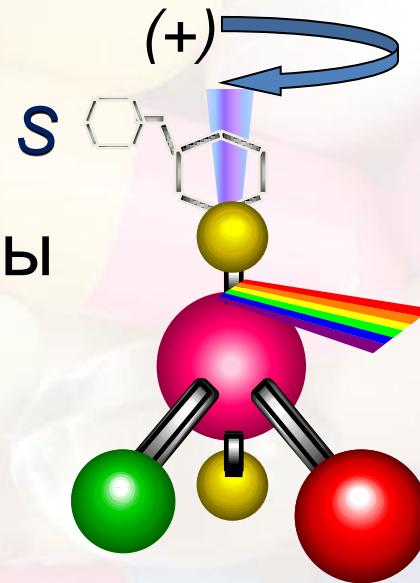
Энанτιомеры

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

S(+) ketoprofen

«S» – заместитель с левой стороны

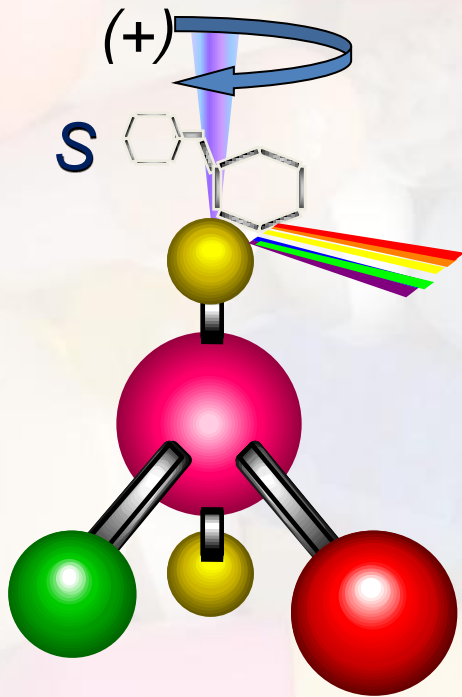
Вращение по часовой стрелке (+)



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).

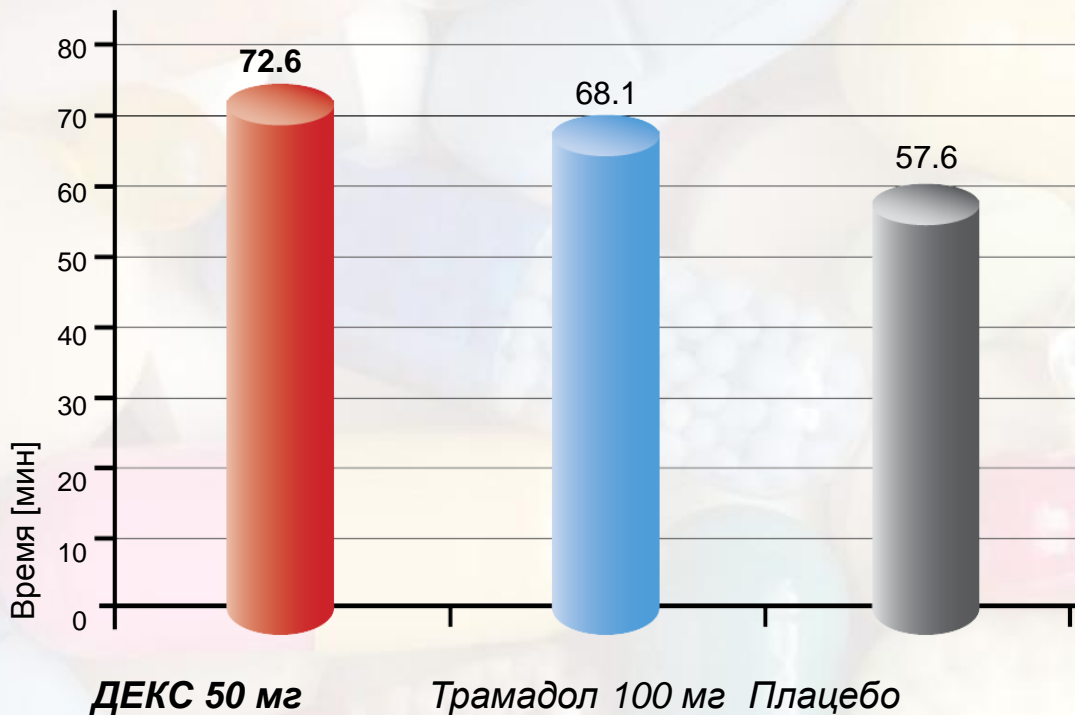


Эквивалентные дозы декскетопрофена и препаратов сравнения

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

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

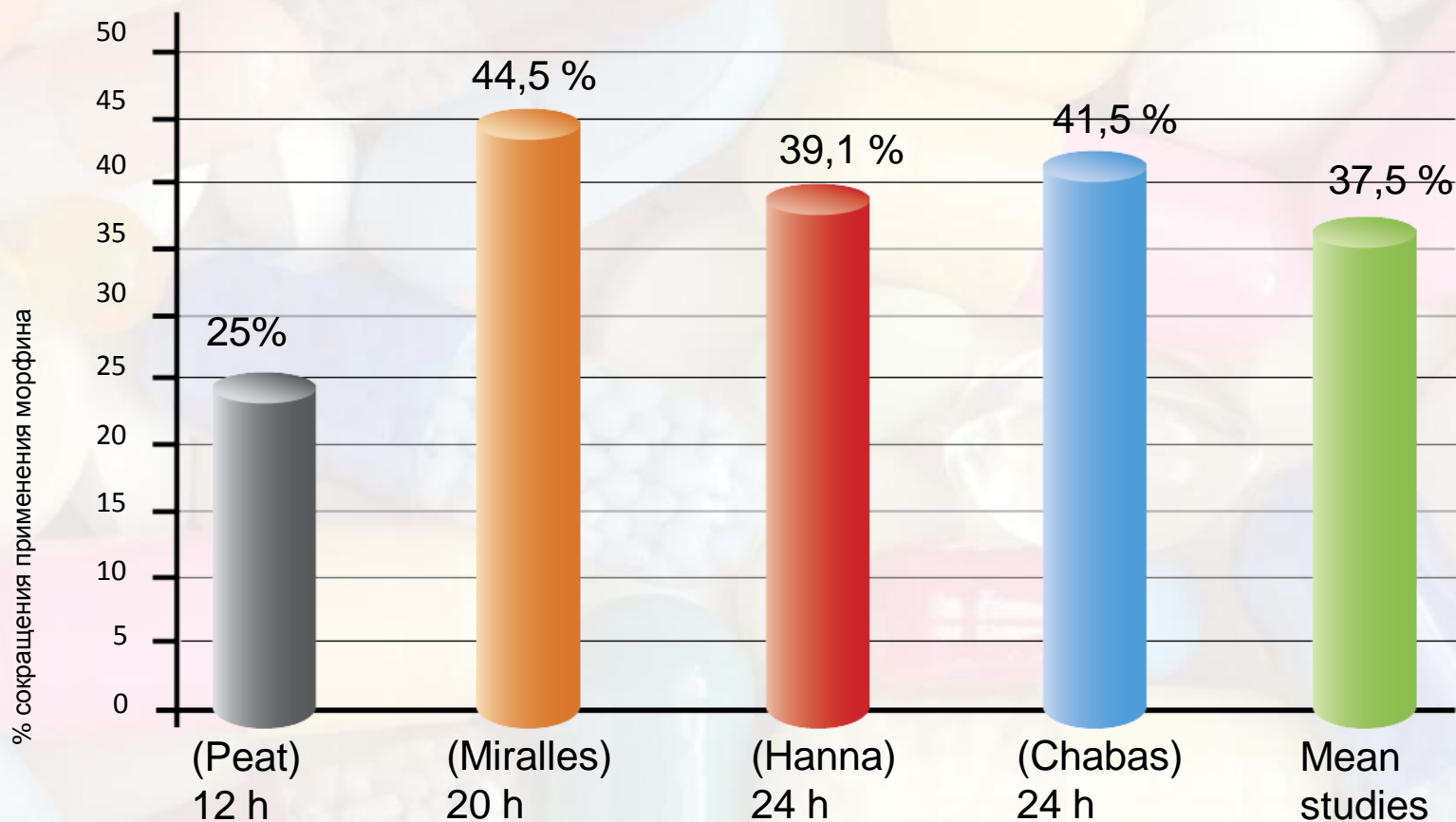
а) плацебо,
б) ДЕКС 50 мг, 2 в/в инфузии (за 30
мин до пробуждения + через 6 ч)
в) трамадол 100 мг, в/в болюсом

Пациенты

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

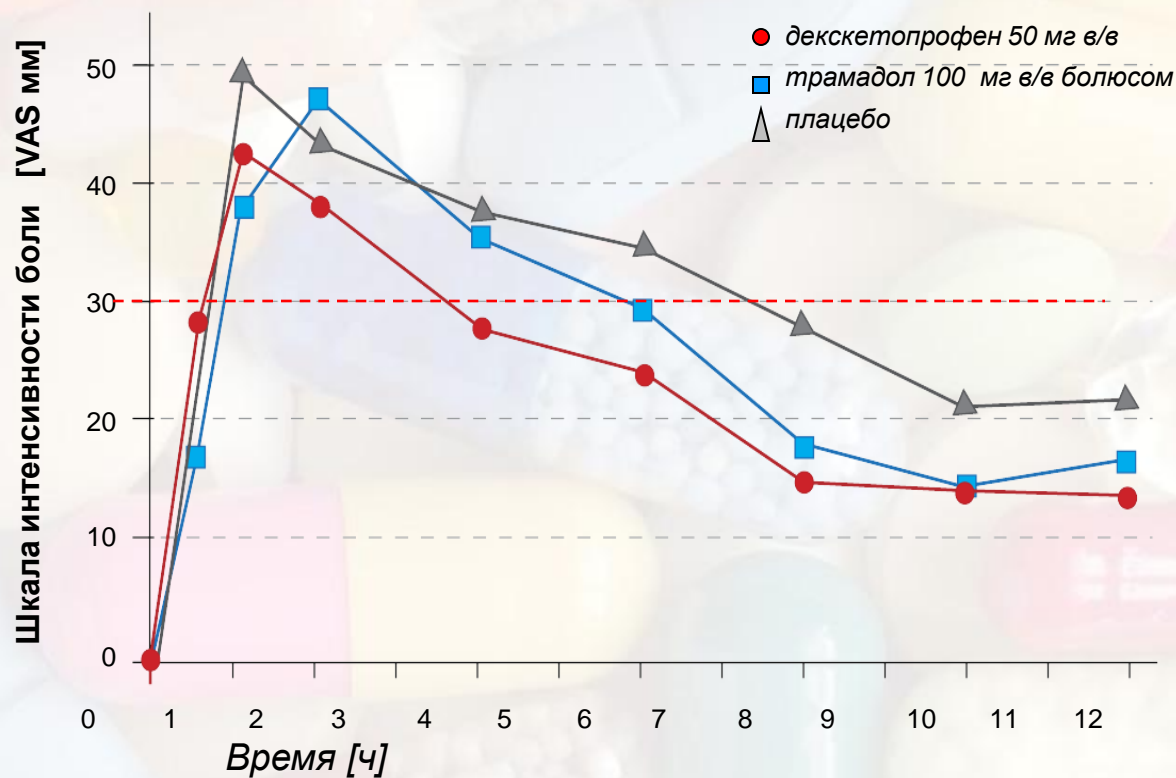
Дексалгин® в п/операционном периоде сокращает потребность в опиоидах

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

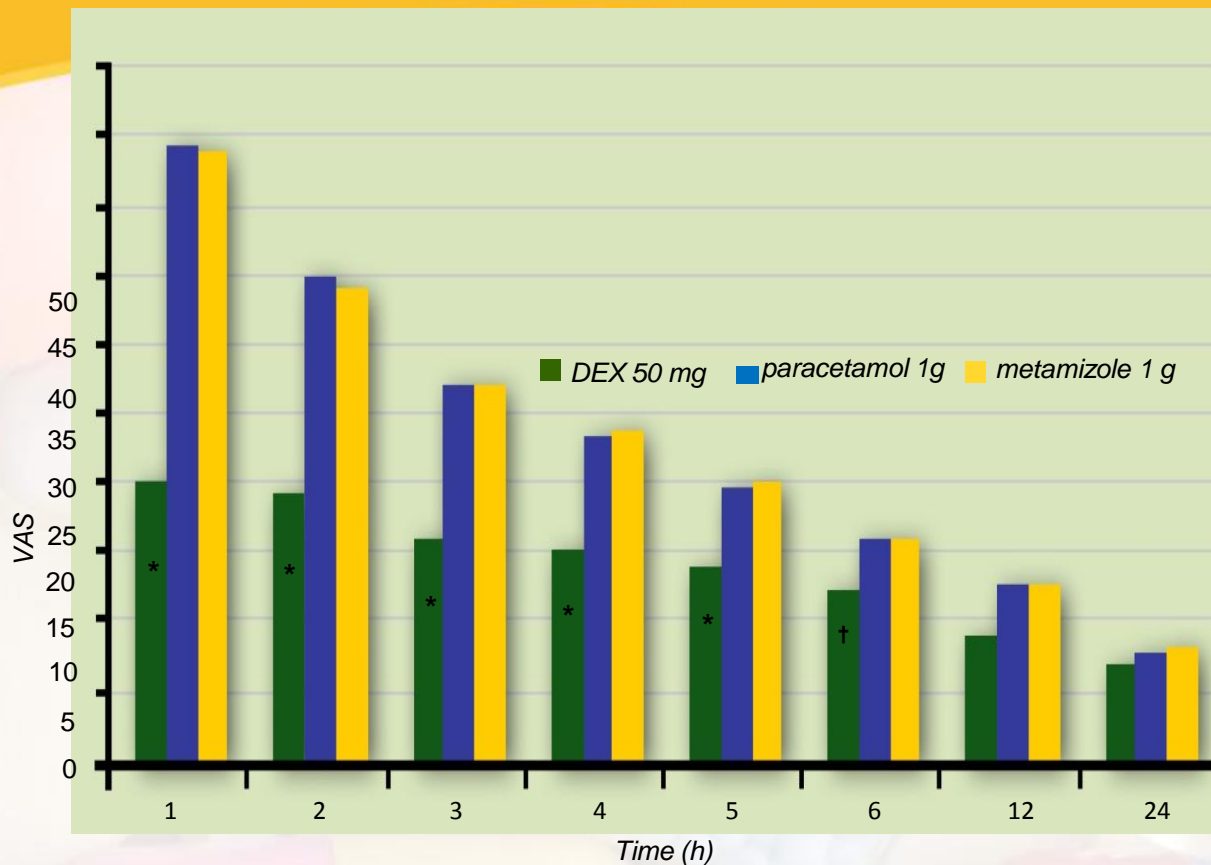
Пациенты

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: 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

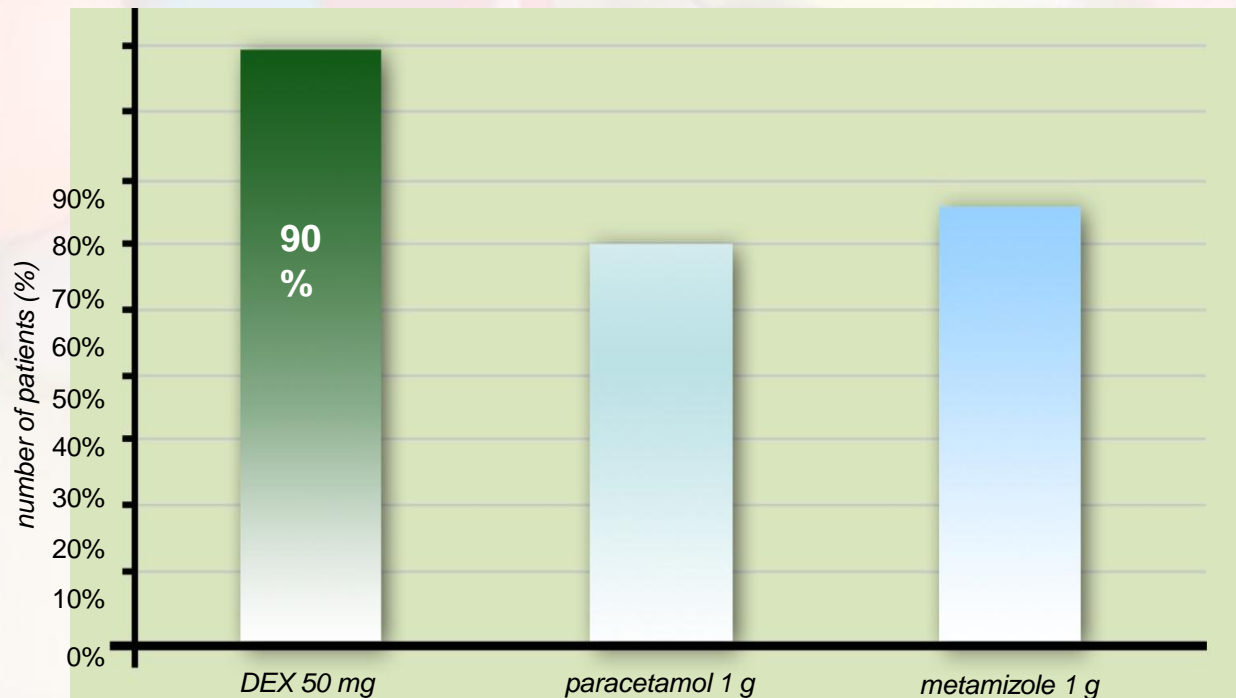
Conclusion:
More efficient analgesic effect under DEX 50 mg

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 дексальгина

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
- Инфильтрация раны
местными анестетиками

«Средней»

травматичности

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

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

«Высокой»

травматичности

- Торакотомии
- Органы брюш.полости
- Коленный сустав

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

Treatment Modalities

Декскетопрофен, как 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 и 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

