

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



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

**Сокологорский С.В.**



**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!

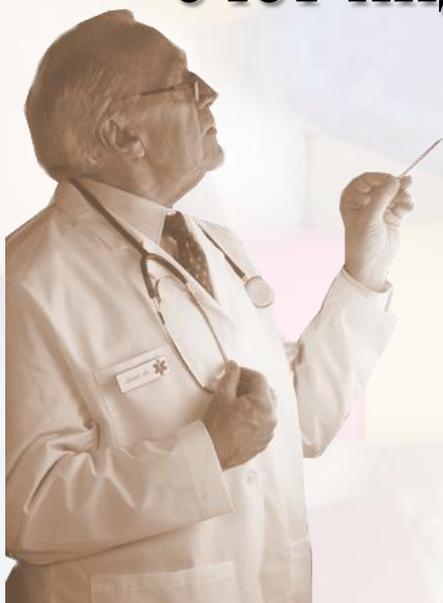
- Опиоиды оказывают на ноцицепцию два противоположных эффекта: на начальном этапе доминирует анальгезия, которая позднее замещается гиперальгезией.



# Опиоиды – «Золотой стандарт»!

## Но!

- Широкое использование опиоидов у онкологических больных может повышать риск появления метастазов вероятно, за счет индуцируемой ими иммуносупрессии.  
(Viki B. et al., 2008),



НПВС.



Приблизимся к цели?

# Группы НПВС

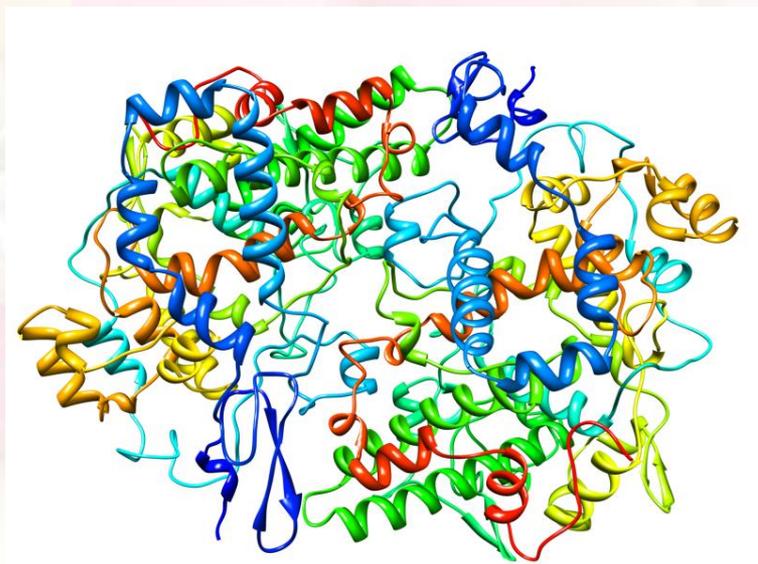
- Производные фенилпропионовой кислоты - ибупрофен, кетопрофен;
- Производные фенилуксусной кислоты - диклофенак
- Производные пиразолина – фенилбутазон;
- Производные индола - индометацин;
- Салицилаты.

# Функции циклоксигеназ (ЦОГ)

## ЦОГ-1 - Конституционная:

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

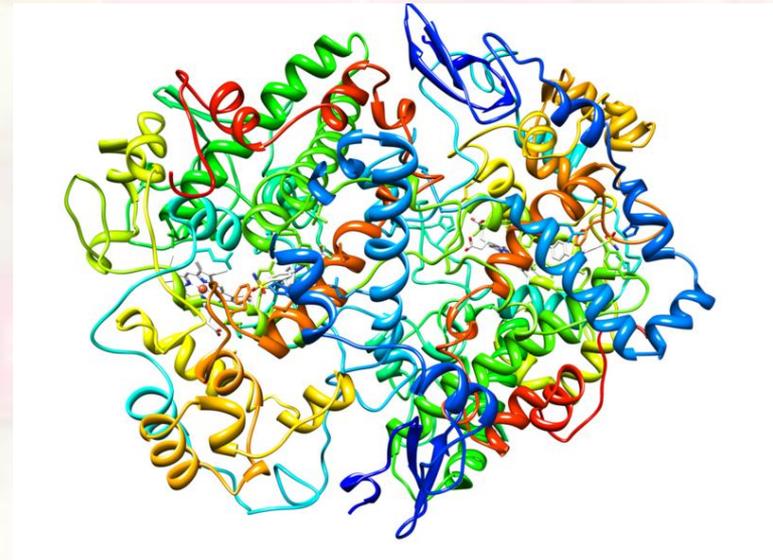
# Функции циклоксигеназ: ЦОГ-2

## ЦОГ – 2 - индуцируемая

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

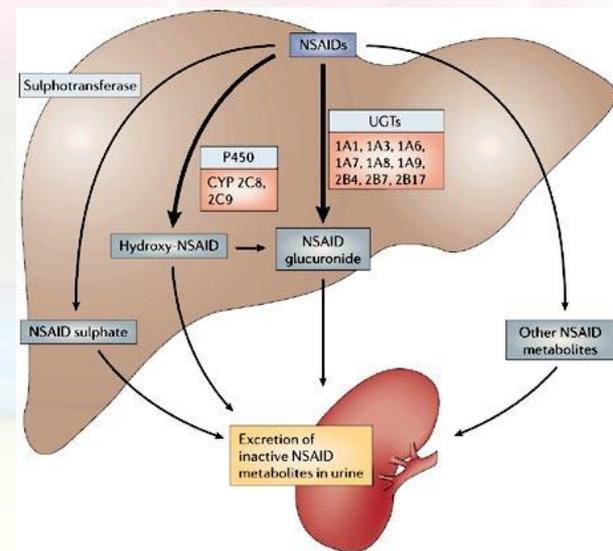


Молекула ЦОГ-2



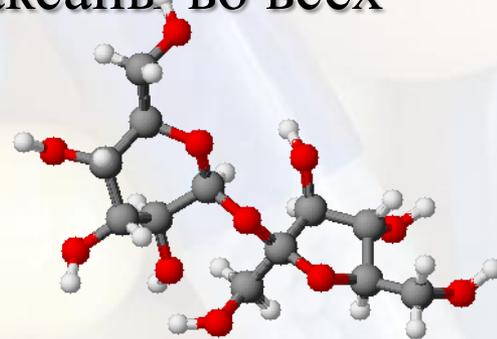
# НПВС

- Подавляют:
  - Циклоксигеназы
  - Липоксигеназы
  - Образование супероксида
  - Выработку энзимов лизосомами
  - Активность нейтрофилов
  - Функции лимфоцитов
  - Выброс цитокинов
  - Метаболизм хрящевой ткани



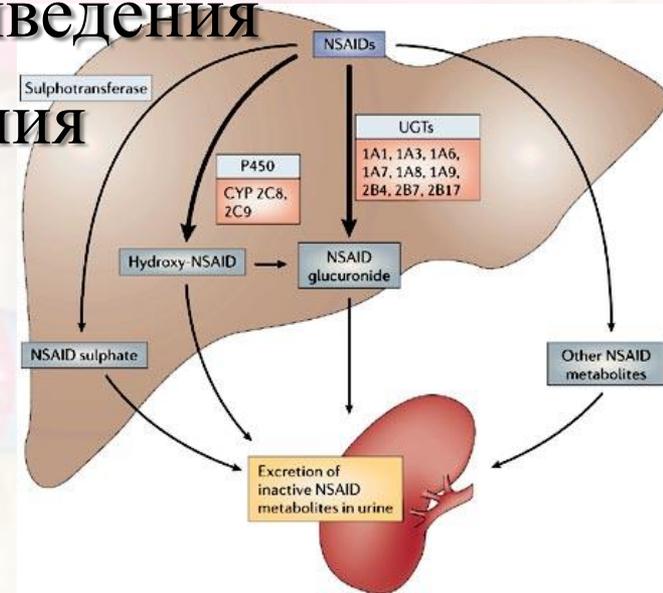
# Механизм действия НПВС

- Все НПВС подавляют ЦОГ необходимую для превращения арахидоновой кислоты в предшественники эндопероксидов (ПГ  $G_2$  and ПГ  $H_2$ ).
- ПГ  $E_2$  является индуктором синтеза ИЛ-10 в моноцитах, а ИЛ-10, напротив, подавляет продукцию ПГ  $E_2$ .
- Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 препятствует гиперпродукции провоспалительных цитокинов.
- НПВС подавляют синтез простагландинов и тромбаксанов, являясь потенциальными ингибиторами ЦОГ. Они элиминируют простагландины и тромбаксаны во всех клетках, которых достигают.



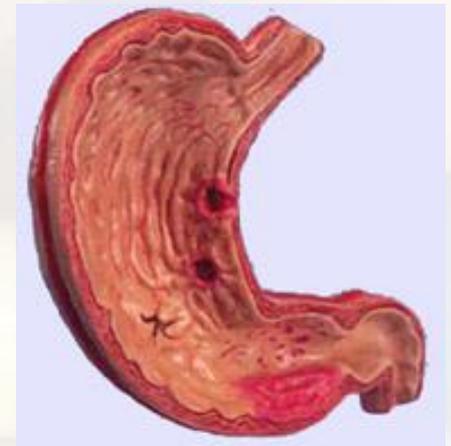
# Фармакология НПВС

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



# Фармакология НПВС: плюсы и минусы

- Результирующее подавление синтеза простагландинов (ПГ) – основа терапевтического эффекта всех НПВС
- Однако, подавление синтеза ПГ в слизистой желудка вызывает повреждения ЖКТ (диспепсия, гастрит, язвы)!



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



# Перспективная группа НПВС

- **Производные фенилпропионовой кислоты - ибупрофен, кетопрофен**
- **Производные пиразолина - фенилбутазон**
- **Производные индола - индометацин**
- **Салицилаты**

**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».

Sammour RN, Ohel G, Cohen M, Gonen R.

Int J Gynaecol Obstet. 2011 May;113(2):144-7.

# 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.



- 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

Морфин

Парацетамол

+

Потенцирование

НПВС

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

- **Применение НПВС эффективно утоляет боль и уменьшает 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 Odstet Gynecol 2003 Dec;189(6):1559-62;

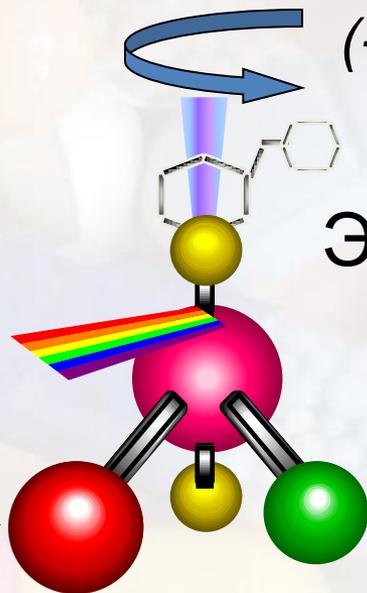


# Кетопрофен

## R(-) ketoprofen

«R» – заместитель с правой стороны

Вращение против часовой стрелки (-)



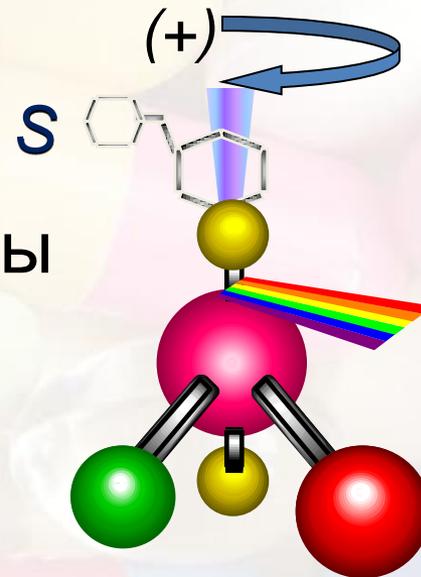
Энантиомеры

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

## S(+) ketoprofen

«S» – заместитель с левой стороны

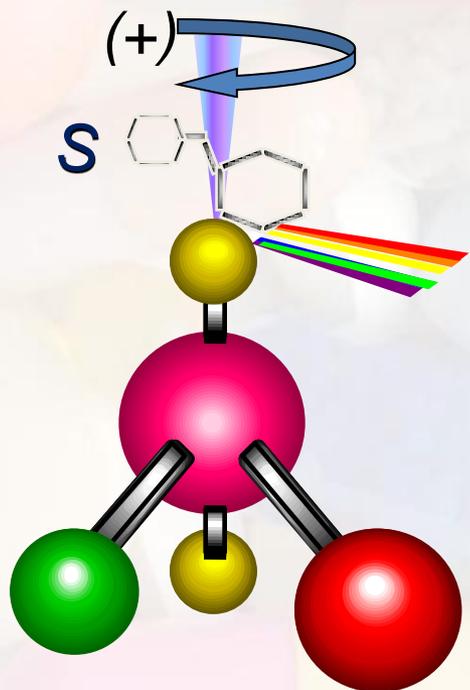
Вращение по часовой стрелке (+)



*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

**Эквивалентные дозы декскетопрофена и препаратов сравнения**  
( Moore A., Barden J., 2008).

<b>Доза декскетопрофена после ортопедических операций</b>	<b>Эквивалентные дозы</b>
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

# Дексалгин® / Дексалгин® 25

## Основные свойства

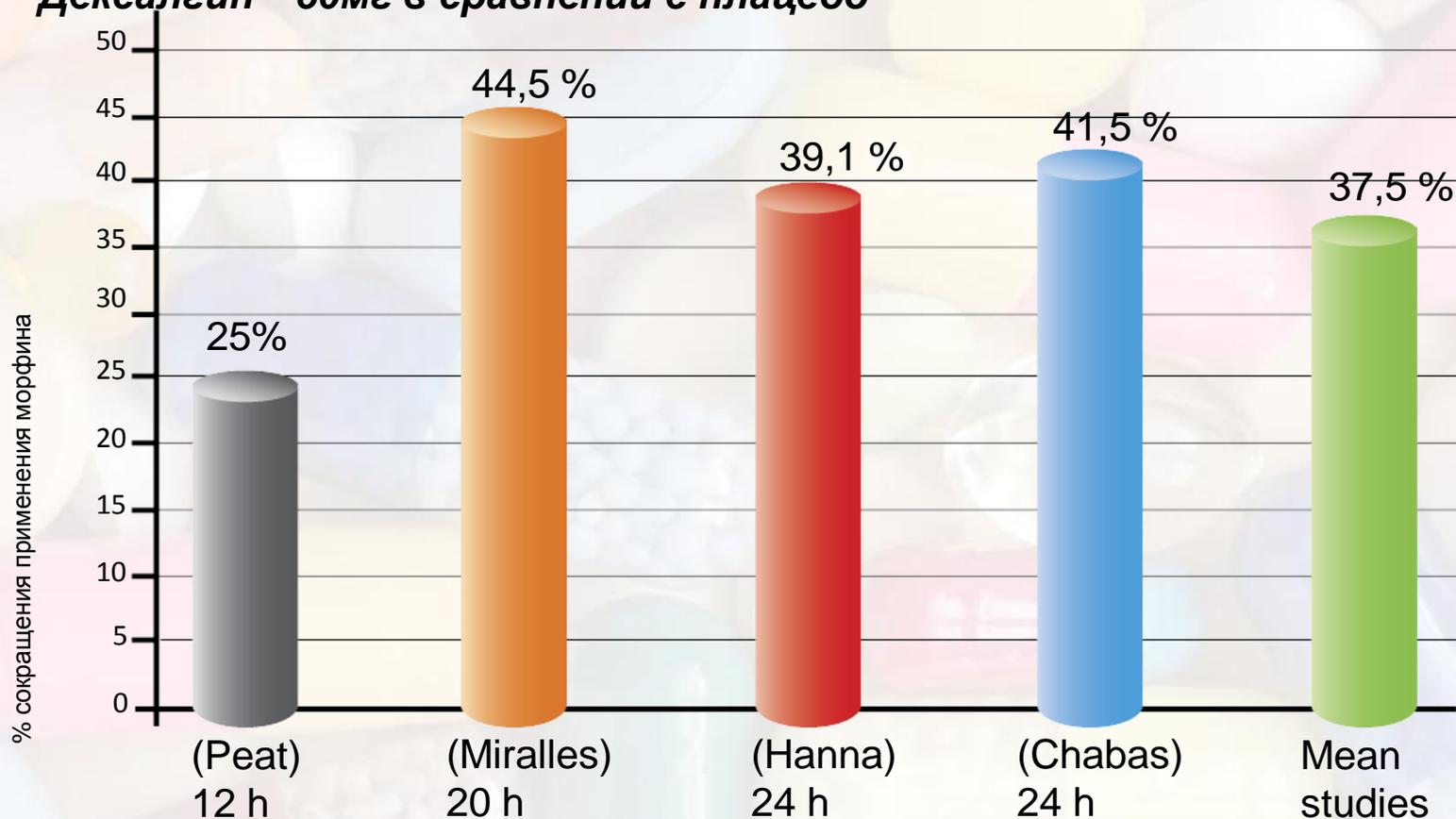
- Быстрое начало действия (эффект развивается в среднем через 30 минут после приема таб. формы препарата)
- Выраженный обезболивающий эффект
- Оптимальный профиль безопасности
- Двойной механизм действия (центральный и периферический)



# Дексалгин®

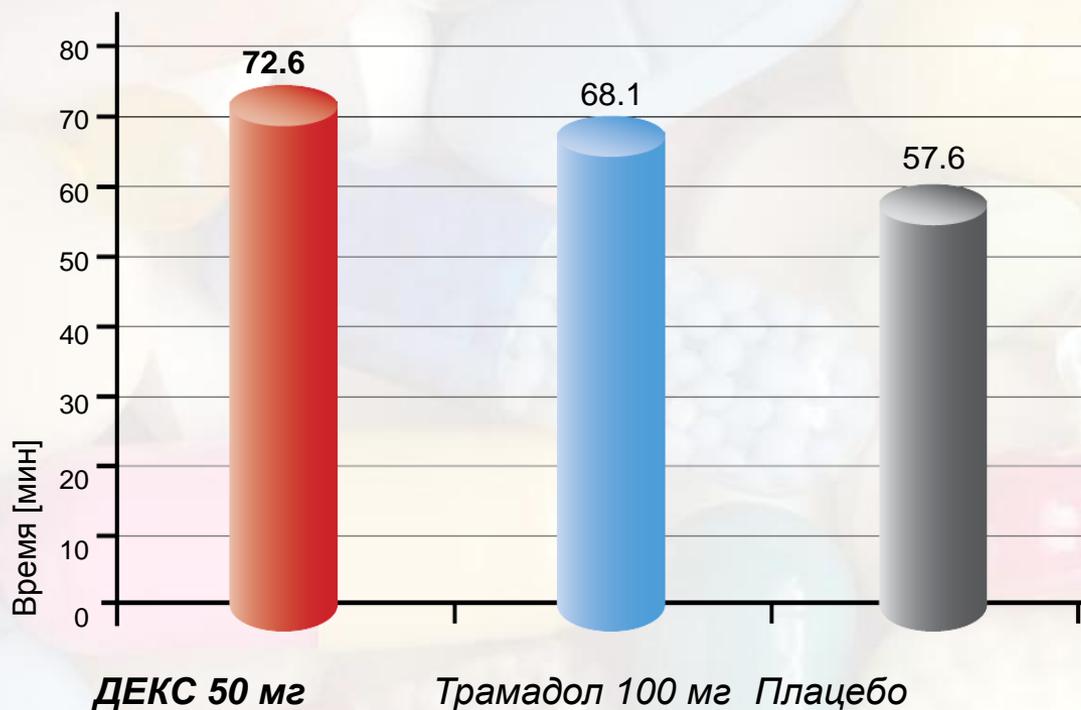
## в послеоперационном обезболивании

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



# Эффективность ДЕКСКЕТОПРОФЕНА в сравнении с трамаadolом в послеоперационном обезболивании

*Наибольший интервал времени до первого  
дополнительного введения морфина*



## *Результаты*

➤ Интервал времени до первого дополнительного обезболивающего введения морфина наибольший при введении ДЕКСАЛГИНА

### *Протокол*

Двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое

### *Лечение*

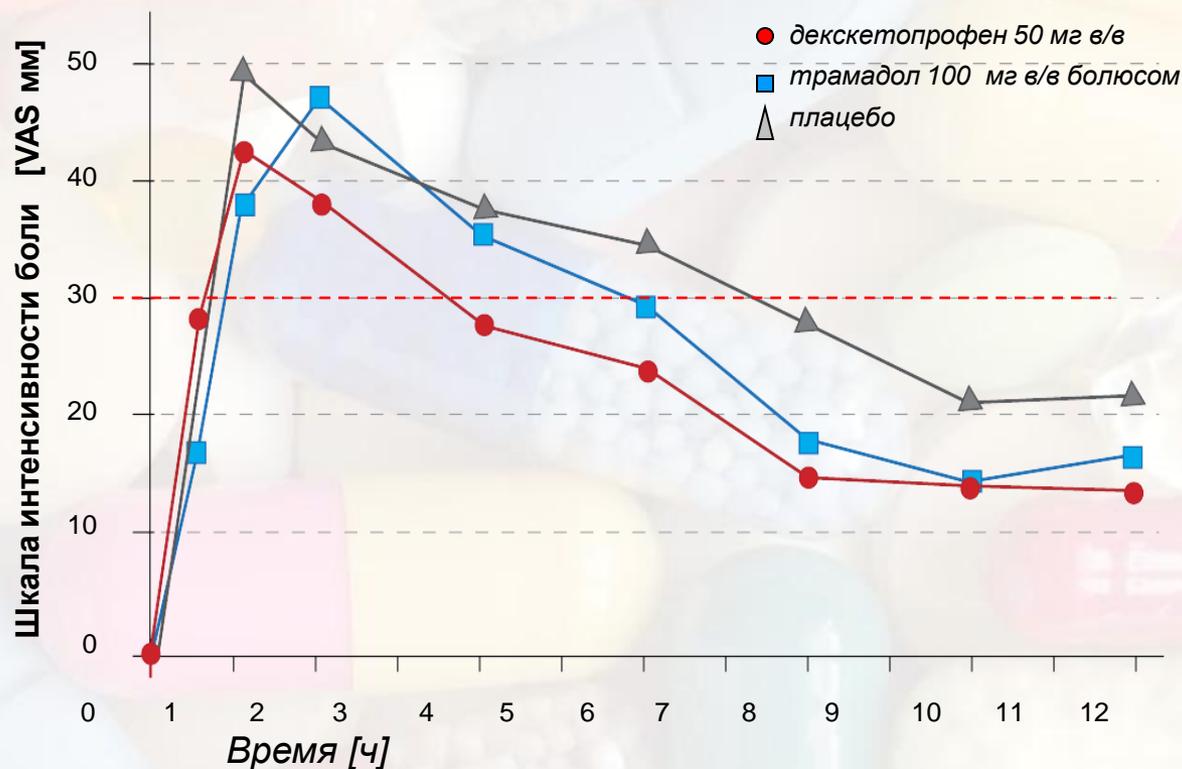
а) плацебо,  
б) ДЕКС 50 мг, 2 в/в инфузии (за 30 мин до пробуждения + через 6 ч)  
в) трамадол 100 мг, в/в болюсом

### *Пациенты*

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

# 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

# Фармацевтическая сочетаемость в/в вводимого декскетопрофена

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

## Моноterapia

	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

# Одна из схем 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		

# Дексалгин - Компонент схемы мультимодальной анестезии

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 1-2

- **FDA предупреждает 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»
- Эффективно в сочетании с небольшими дозами опиоидов
- Кратковременность курса
- Контроль гемостаза (тромбоциты!)
- Противоязвенная настороженность

**Благодарю за внимание!**

