

**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!

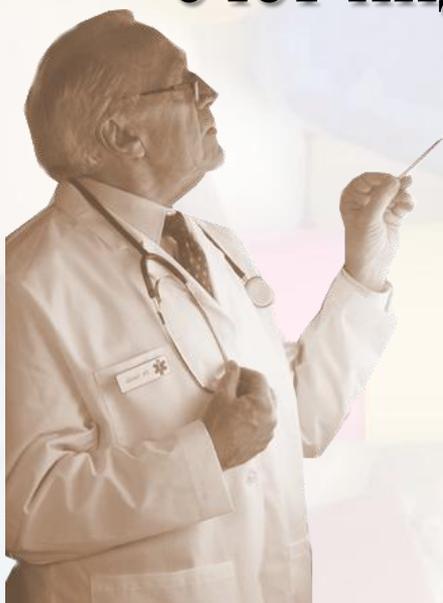
- Опиоиды оказывают на ноцицепцию два противоположных эффекта: на начальном этапе доминирует анальгезия, которая позднее замещается гиперальгезией.



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

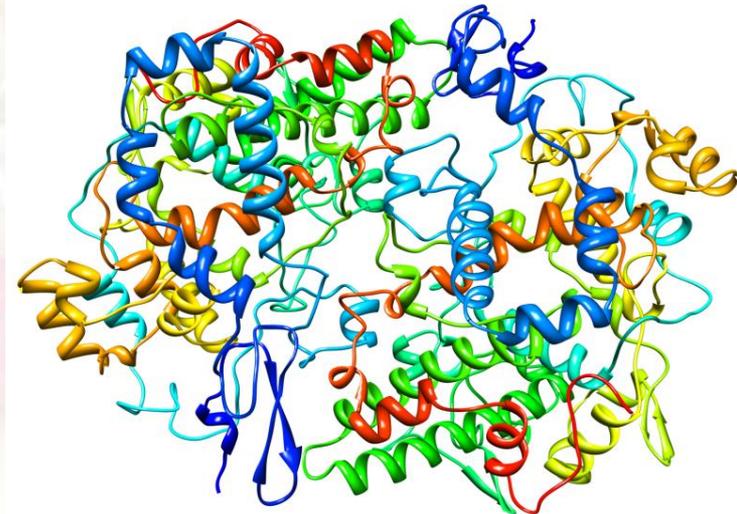
- Производные фенилпропионовой кислоты - ибупрофен, кетопрофен;
- Производные фенилуксусной кислоты - диклофенак
- Производные пиразолина – фенилбутазон;
- Производные индола - индометацин;
- Салицилаты.

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

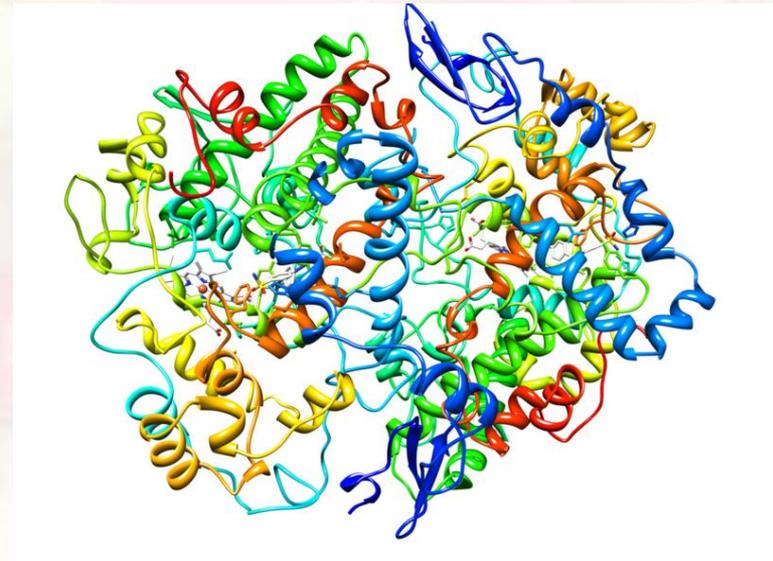
Функции циклоксигеназ: ЦОГ-2

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

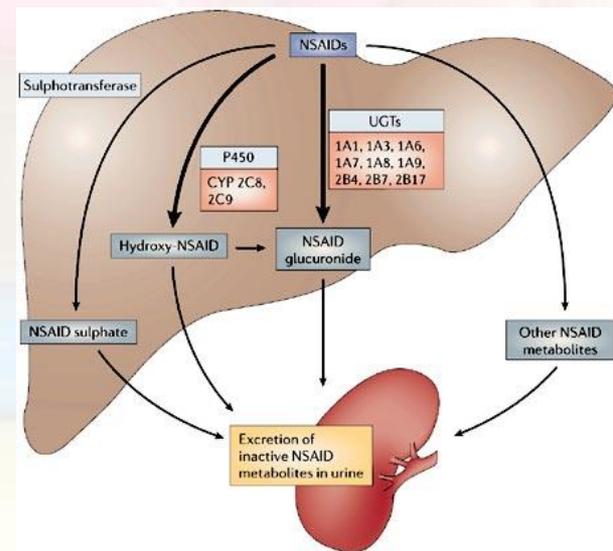


Молекула ЦОГ-2



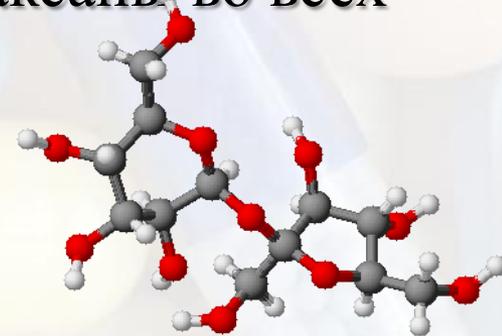
НПВС

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



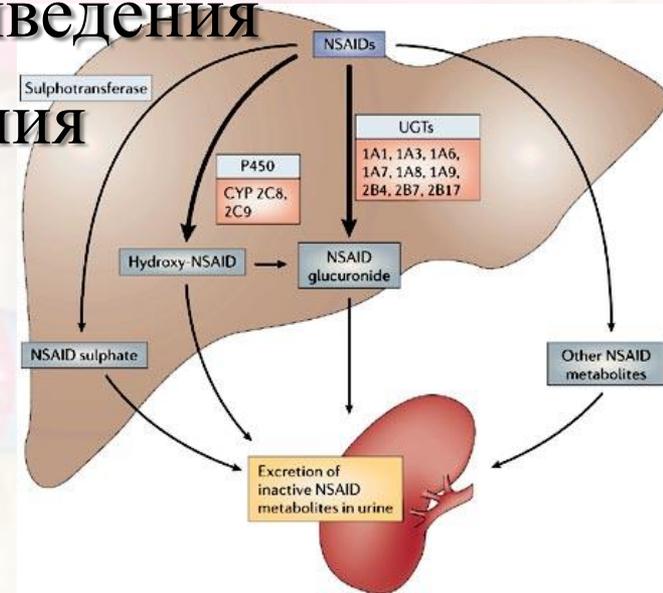
Механизм действия НПВС

- 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 трамаadolом 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;

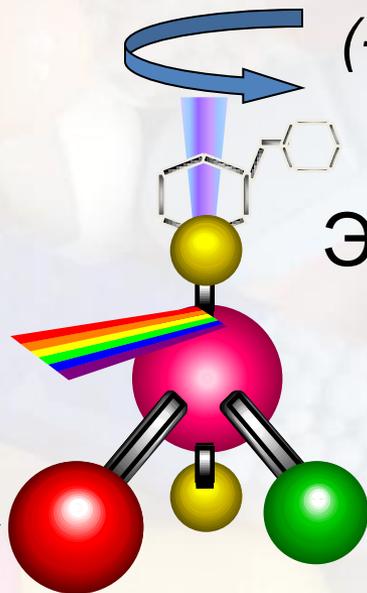


Кетопрофен

R(-) ketoprofen

«R» – заместитель с правой стороны

Вращение против часовой стрелки (-)



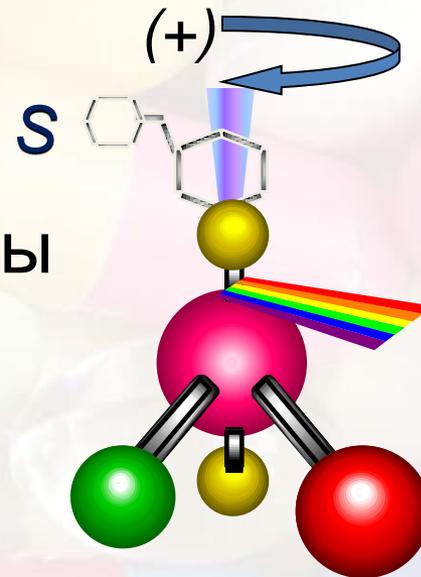
Энанτιомеры

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

S(+) ketoprofen

«S» – заместитель с левой стороны

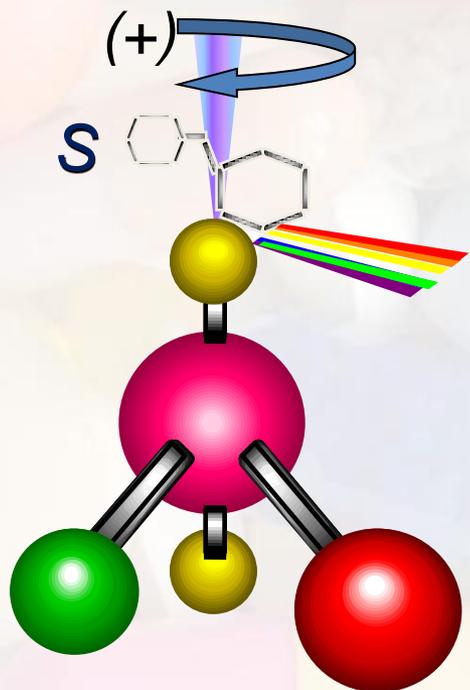
Вращение по часовой стрелке (+)



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

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

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

Дексалгин® / Дексалгин® 25

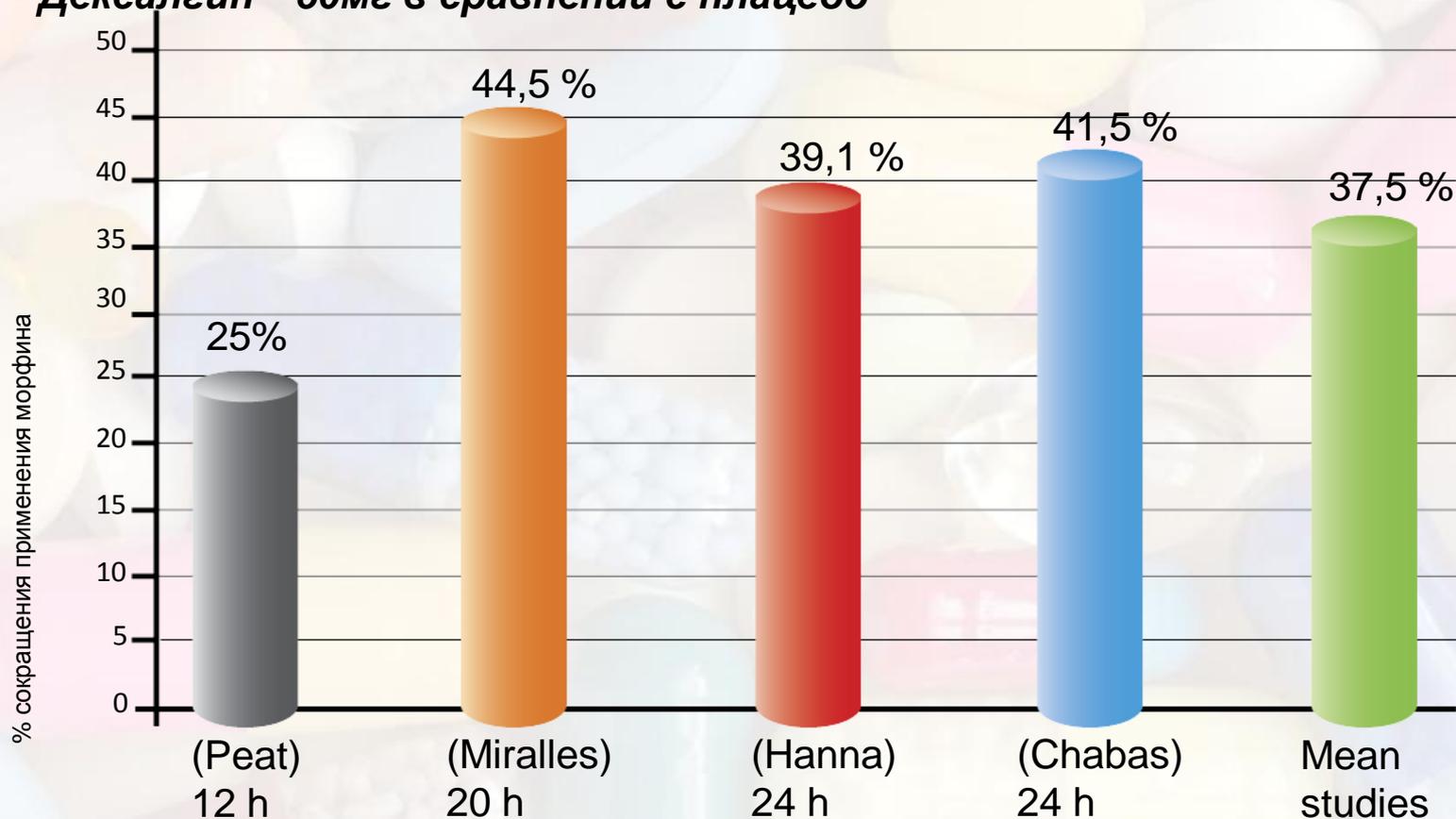
Основные свойства

- 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)



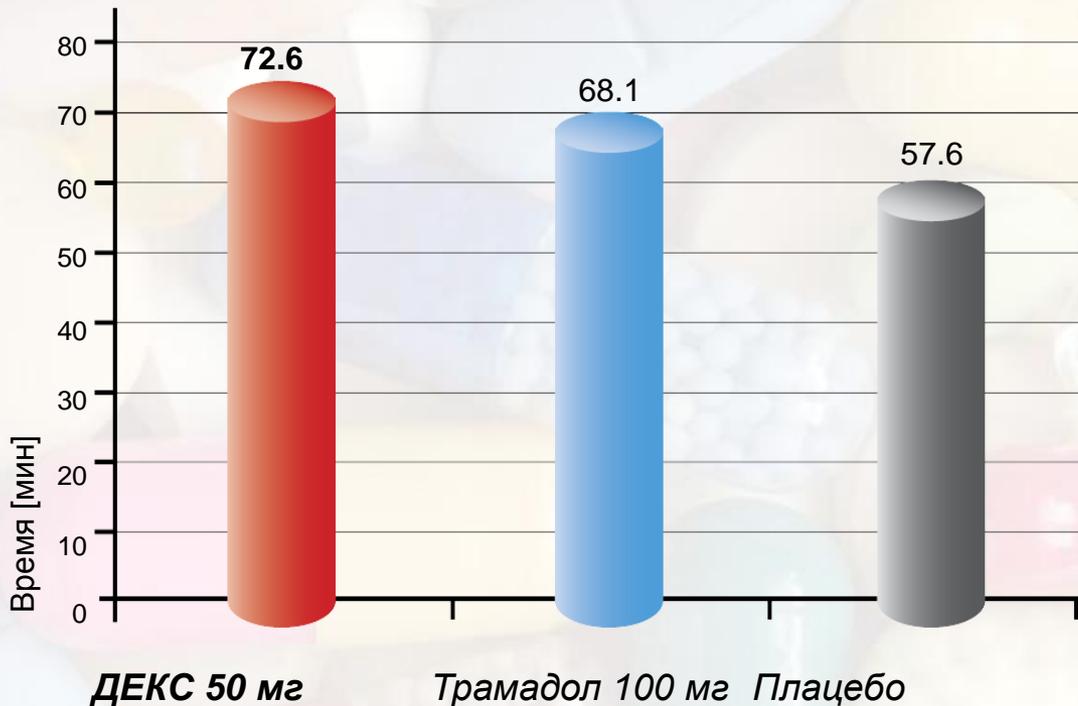
Дексалгин® в послеоперационном обезболивании

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

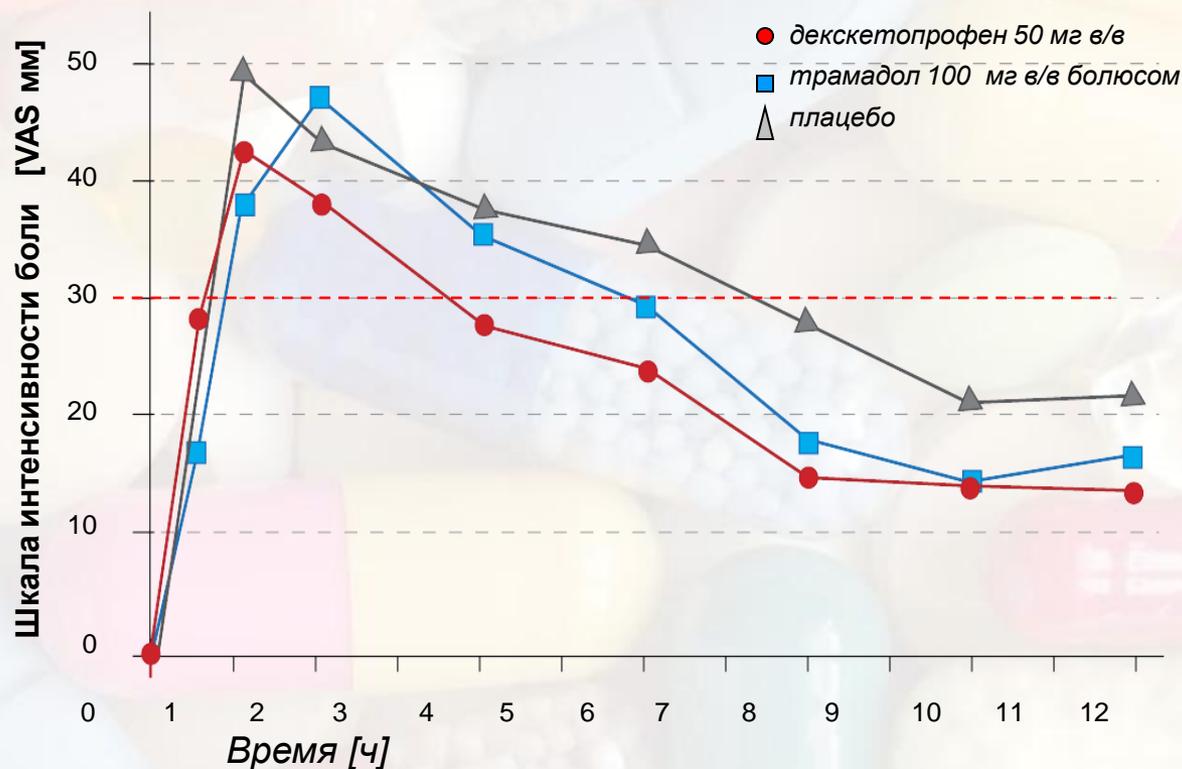
а) плацебо,
б) ДЕКС 50 мг, 2 в/в инфузии (за 30 мин до пробуждения + через 6 ч)
в) трамадол 100 мг, в/в болюсом

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!

