

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

**Сокологорский С.В.**

**Первый Московский Медицинский  
Университет им. И.М. Сеченова**

**г. 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**

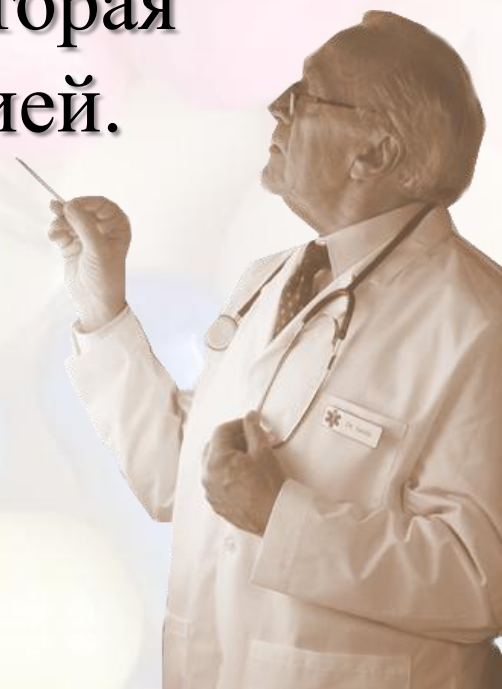
**(Benhamou D. et al., 2008)**



# Опиоиды – «Золотой стандарт»!

## Но!

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



# 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?

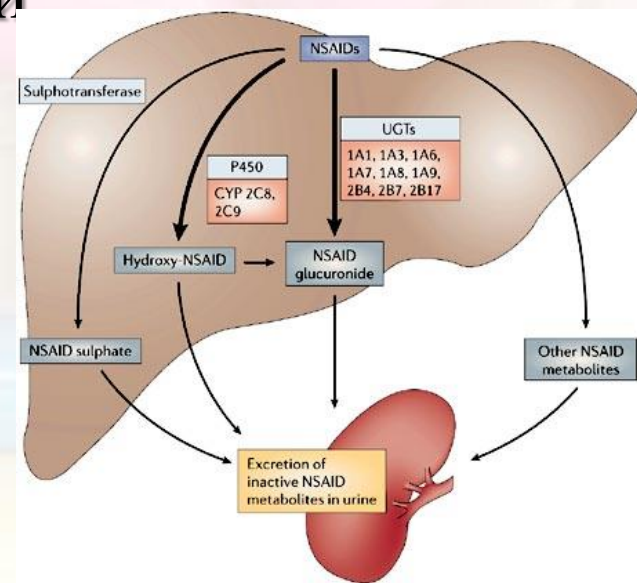


# Группы НПВС

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

# НПВС

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

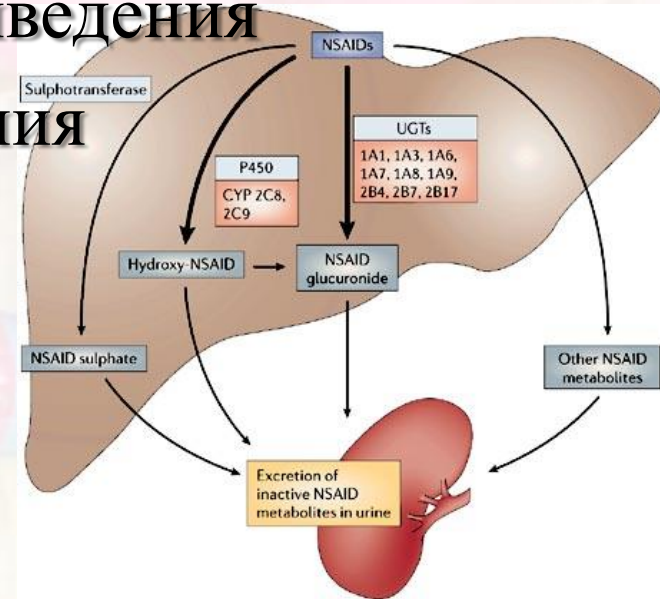


# Механизм действия НПВС

- Все НПВС подавляют ЦОГ необходимую для превращения арахидоновой кислоты в предшественники эндопероксидов (PG G<sub>2</sub> and PG H<sub>2</sub>).
- ПГЕ<sub>2</sub> является индуктором синтеза ИЛ-10 в моноцитах, а ИЛ-10, напротив, подавляет продукцию ПГЕ<sub>2</sub>.
- 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)!

# Терапевтические эффекты НПВС

- Анальгетический
- Противовоспалительный
- Антипирогенный
- Противоопухолевый

# Перспективная группа НПВС

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

**НШВС!**

**Альтернатива или адъювант?**





# 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

+

НПВС

Потенцирование

- 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;

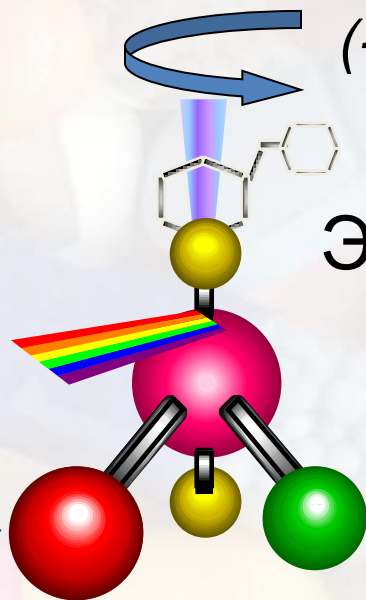


# Кетопрофен

## R(-) ketoprofen

«R» – заместитель с правой стороны

Вращение против часовой стрелки (-)



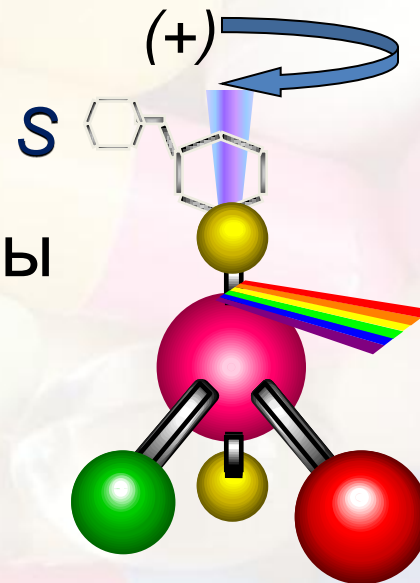
Энантиомеры

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

## S(+) ketoprofen

«S» – заместитель с левой стороны

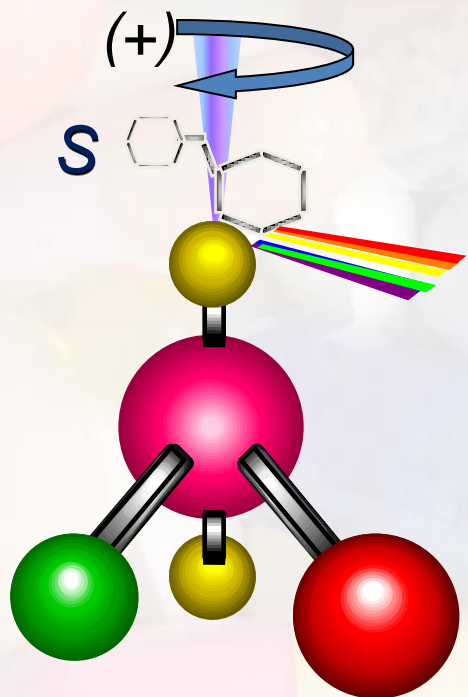
Вращение по часовой стрелке (+)



*Мощный анальгетик с высокой противовоспалительной активностью и сниженной токсичностью*

# Дексалгин® (dexketoprofen)

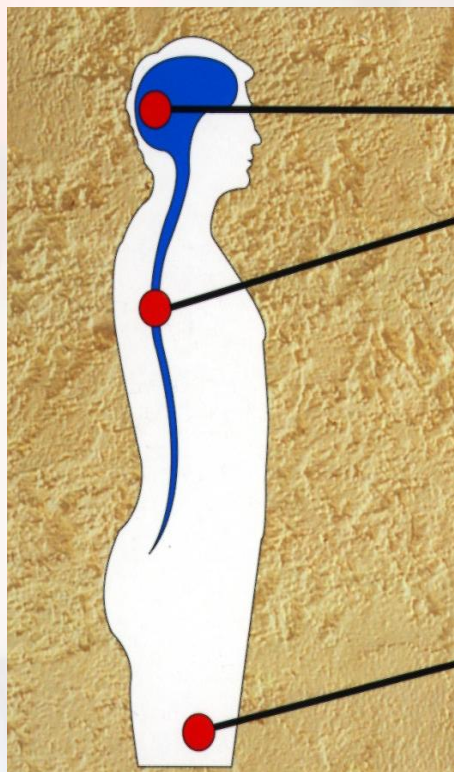
Правовращающий S-энантиомер кетопрофена



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

# Дексалгин® 25 / Дексалгин®

## Двойной механизм действия



**Центральный**  
механизм действия:  
блокада ПГ и ЦОГ в  
ЦНС

**Периферический**  
механизм действия:  
блокада ПГ и ЦОГ в  
месте повреждения

- Быстро блокирует болевой импульс
- Предотвращает формирование «болевой памяти»
- Предотвращает хронизацию боли

Dexketoprofen trometamol: Summary of Product Characteristics, data on file.  
Bannwarth B et al: Biomed Pharmacol Ther 43, 121-126 (1989)  
McCormack K: Drugs 47 (Suppl 5), 8-45 (1994)  
Carabaza A et al: Chirality 9, 281-285 (1997)



# 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)



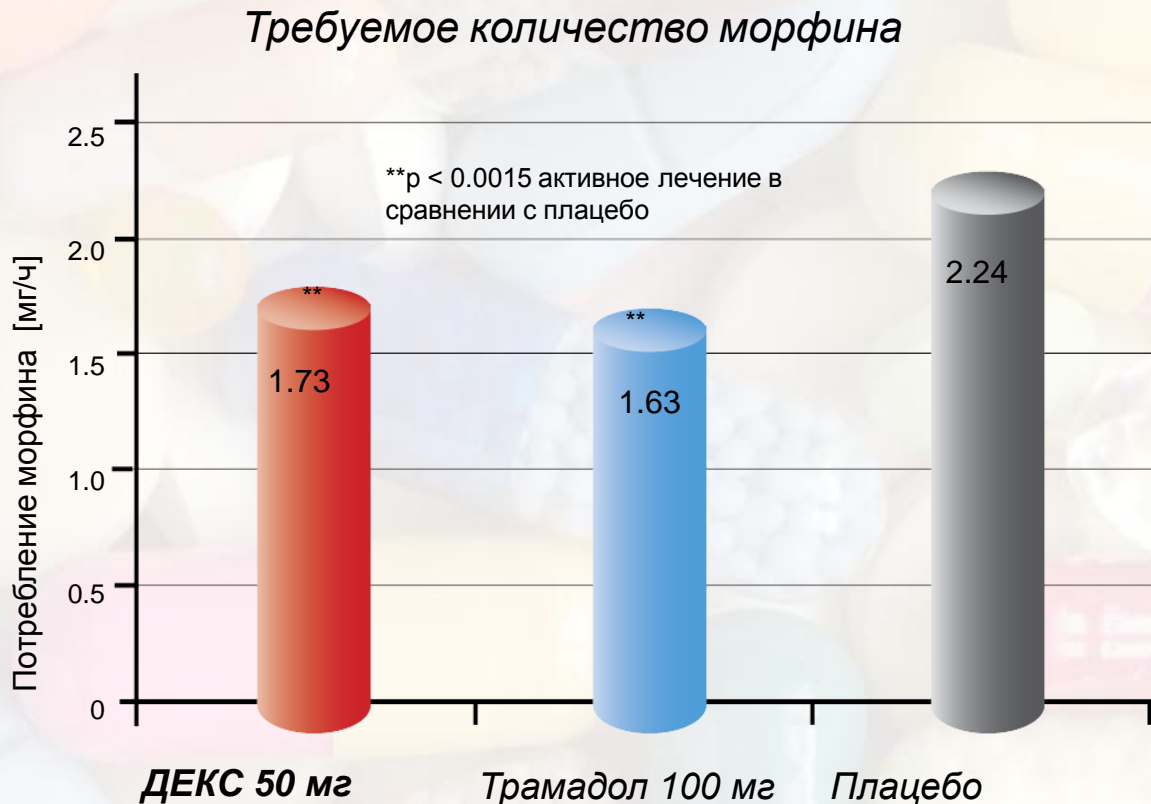
# Дексалгин® / Дексалгин® 25

## Показания к применению

- купирование болевого синдрома различного генеза (**послеоперационные боли**, боль при метастазах в кости, посттравматические боли, боль при почечной колике, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль)
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, спондилоартрит, остеоартроз, остеохондроз)



# Эффективность ДЕКСКЕТОПРОФЕНА в сравнении с трамадолом в послеоперационном обезболивании



## **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

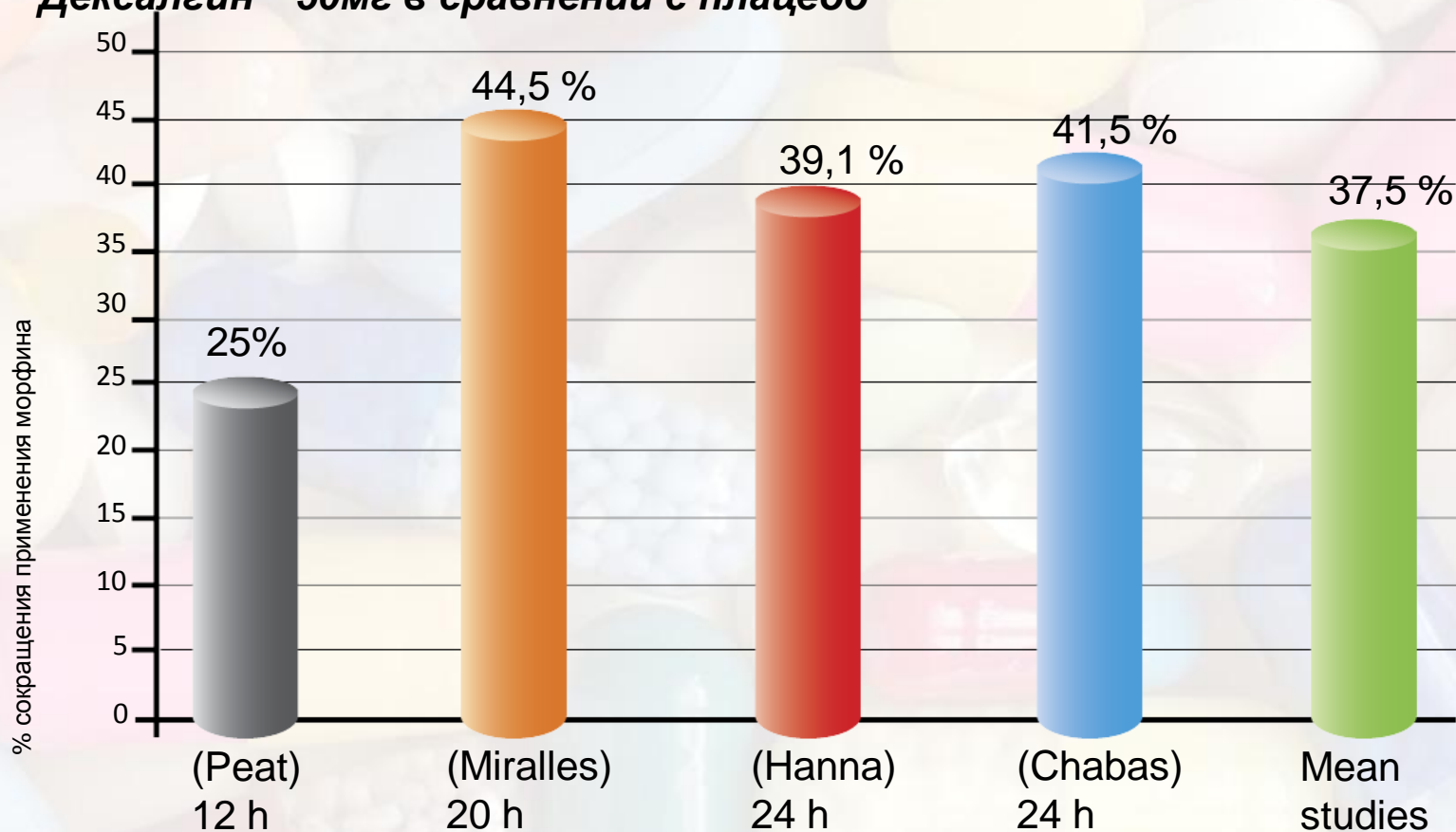
## **Результаты**

- На фоне активного лечения потребление морфина минимальное (одна треть по сравнению с плацебо)
- Отсутствует существенная разница между Дексалгином и трамадолом

# Дексалгин®

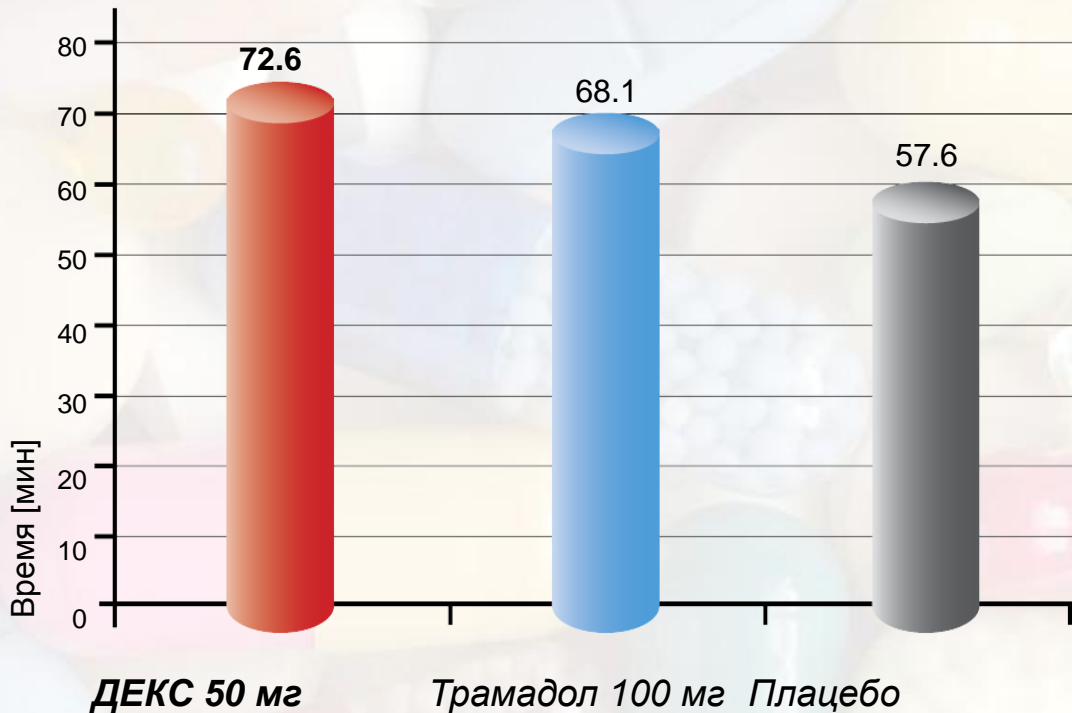
## в послеоперационном обезболивании

**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*

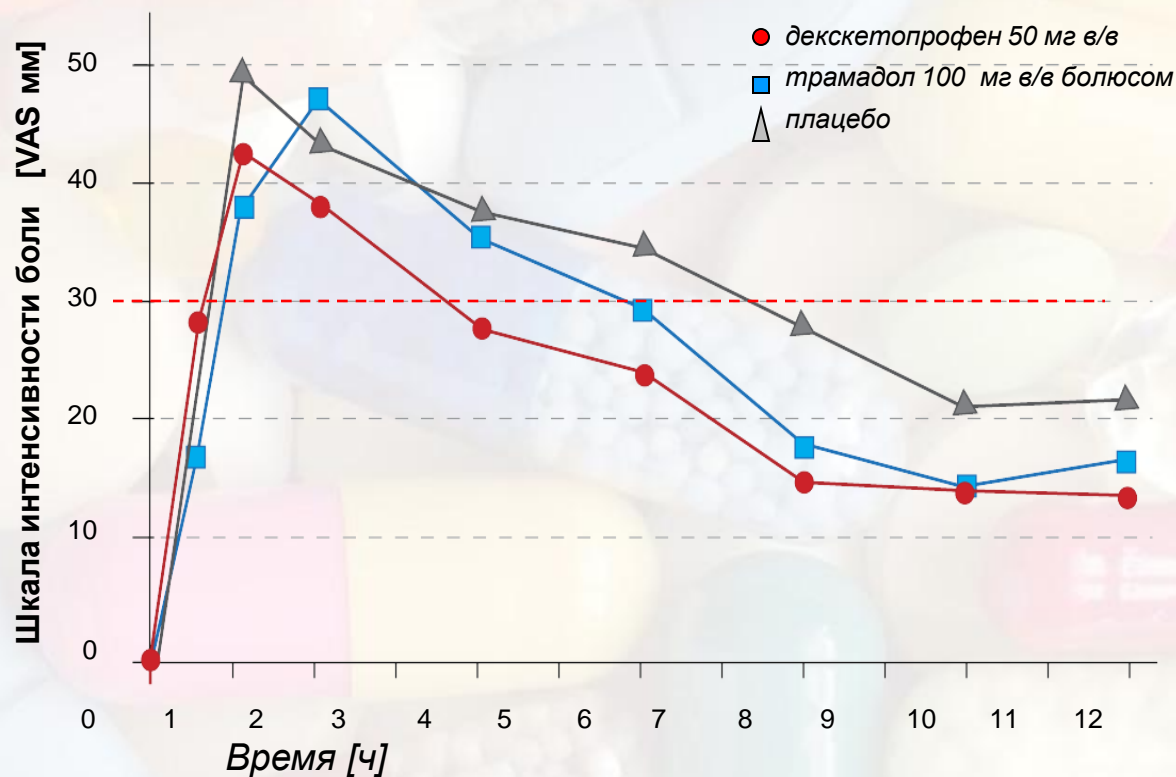
а) плацебо,  
б) ДЕКС 50 мг, 2 в/в инфузии (за 30 мин до пробуждения + через 6 ч)  
в) трамадол 100 мг, в/в болюсом

### *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

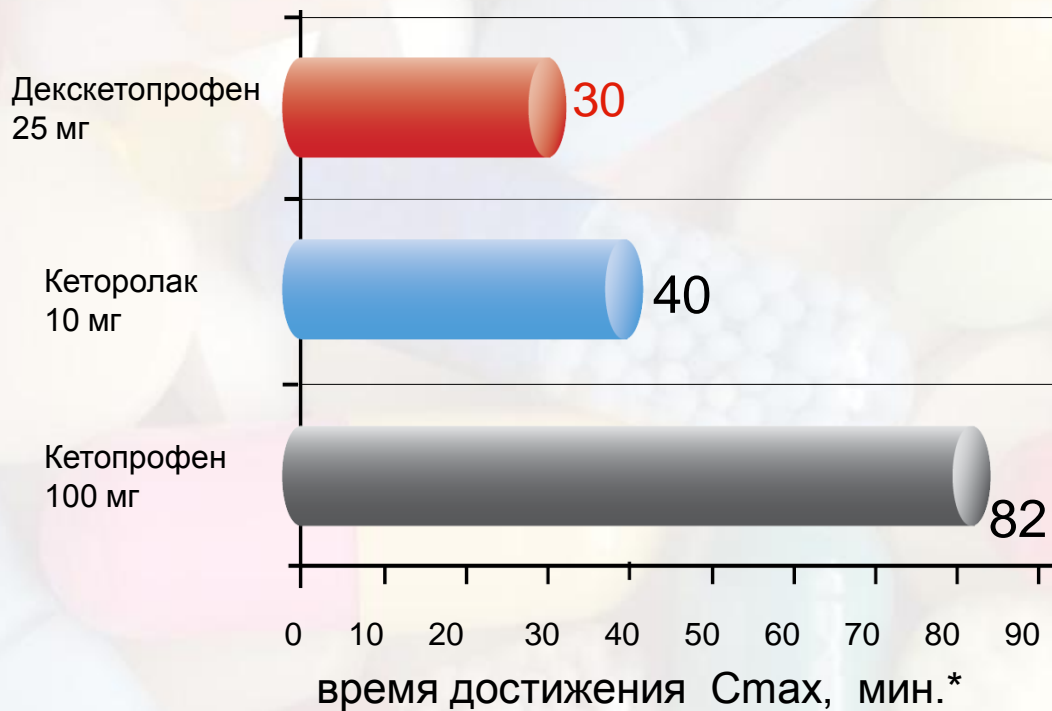
### **Пациенты**

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

# Дексалгин® 25

## Быстрое начало действия

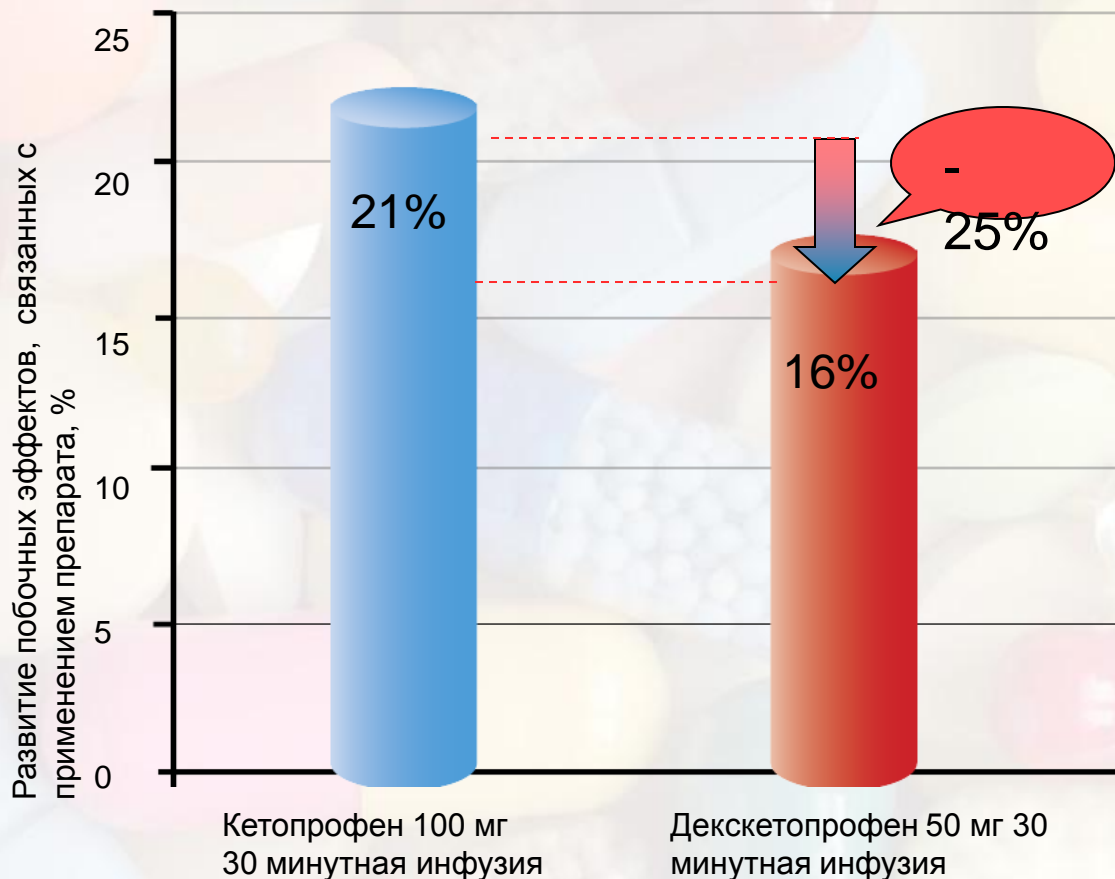
**Сравнение времени развития эффекта у различных НПВП**



- Быстрое наступление эффекта
- Максимальная концентрация в плазме крови достигается в 2,5 раза быстрее, чем у кетопрофена

\*Инструкции по медицинскому применению препаратов. Видаль 2010

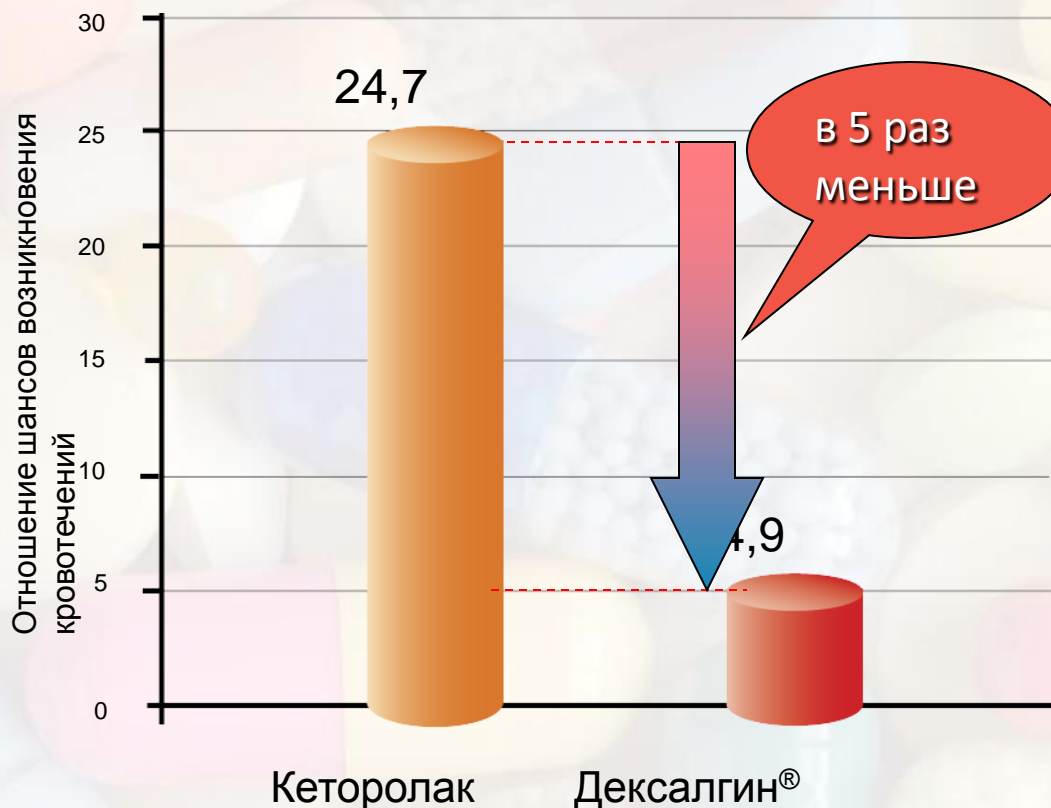
## Высокий профиль безопасности



➤ Риск развития побочных эффектов **на 25% ниже**, чем у 100 мг кетопрофена



## Низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ



- Дексалгин® продемонстрировал отличную переносимость
- Возможность развития кровотечений в верхних отделах ЖКТ в 5 раз меньше, чем при приеме кеторолака

# Дексалгин®

## Способ применения

### Техника проведения инъекции/инфузии

#### внутримышечная инъекция



2 мл раствора 50мг  
препарата Дексалгин®  
медленно вводят  
глубоко  
внутримышечно

#### внутривенная инъекция

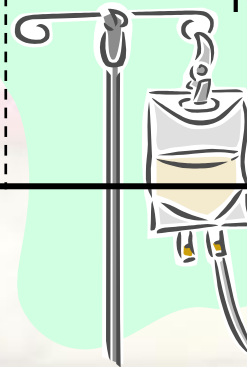


2 мл раствора 50мг  
препарата Дексалгин®  
ввести медленно  
внутривенно (не менее  
15 секунд)

#### внутривенная инфузия



2 мл раствора 50мг  
препарата Дексалгин®  
развести в 30-100 мл физ.  
р-ра, р-ра глюкозы или р-ра  
Рингера. Вводить медленно  
путем в/в инфузии в течение  
10-30 минут



# 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
Гидроксизин	НЕТ	НЕТ	ДА
Лидокаин	ДА	ДА	ДА
Морфин	ДА	ДА	ДА
Пентазоцин	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Петидин	НЕТ	ДА	ДА
Прометазин	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Теофиллин	ДА	ДА	ДА

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

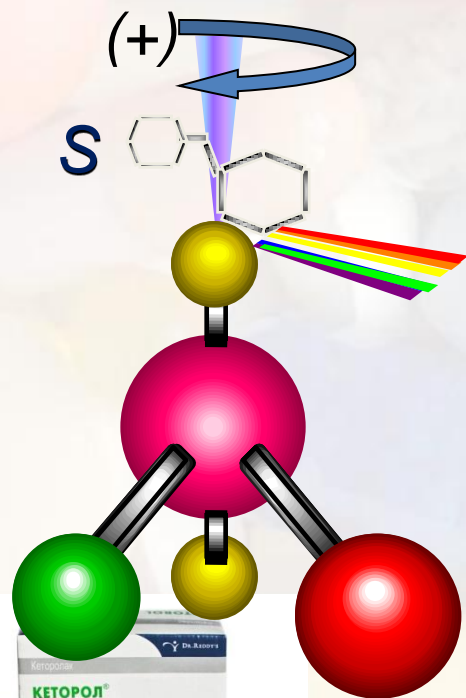
Use of Ketorolac for Pain Control After Cesarean Section  
*Am Fam Physician.* 2004 Jul 1;70(1):191-192.

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

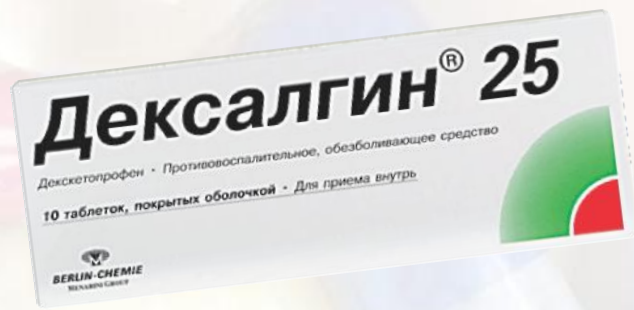
*American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108 :776–85.*

# Рекомендации

- Упреждающая анестезия
- Эффективно в сочетании с небольшими дозами опиоидов
- Регулярное введение – не «по потребности»
- Контроль гемостаза (тромбоциты!)
- Противоязвенная настороженность



Благодарю за внимание!



# Дексалгин® 25 / Дексалгин®

## Способ применения и дозы

	Дексалгин® (ампулы)	Дексалгин® (таблетки)
Способ применения	в/м; в/в 50 мг (2мл) = 1 ампула каждые 8- 12 часов	12,5 мг (½ таблетки) или 25 мг (1 таблетка) 1-3 раза в сутки
Суточная доза	150 мг (6мл) = 3 ампулы	75 мг (3 таблетки)
Курс лечения	1-2 дня	3-5 дня

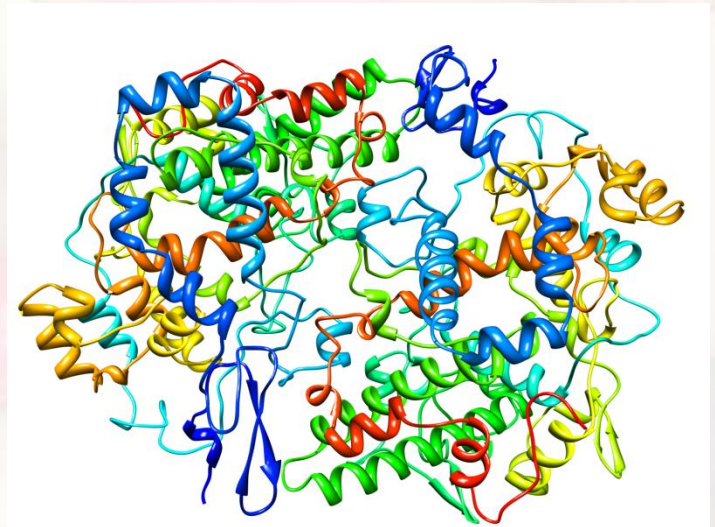


# Функции циклоксигеназ (ЦОГ)

**ЦОГ-1** - Постоянно синтезируемая:

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

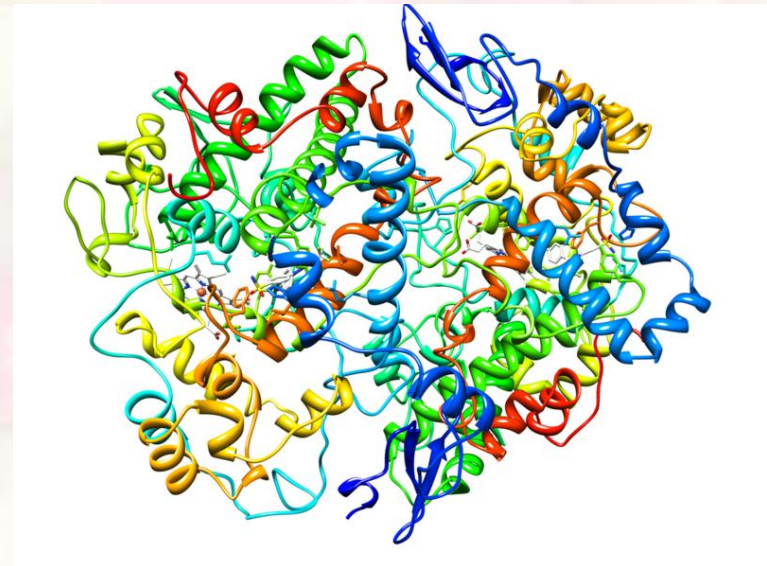
# Функции циклоксигеназ: ЦОГ-2

## 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

Отсутствие ПГ I<sub>2</sub> индуцированного подавления эндотелиальной адгезии и активации нейтрофилов, регулируемых LTB<sub>4</sub>

↑ Лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий

Обструкция капилляров

Протеазы + Кислородные радикалы

Ишемическое повреждение клеток

Эндо/эпителиальные повреждения клеток

Изъязвление слизистой

Потеря ПГ E<sub>2</sub> и ПГ I<sub>2</sub> регулируемого подавления секреции кислоты и цитопротекторного эффекта

- Нет данных об отрицательном влиянии индометацина на мать и новорожденного
- Применение ректальных свеч с индометацином после кесарева сечения сопровождается хорошим анальгезирующим эффектом.
- Комбинация интратекального морфина и ректальных свеч с индометацином создает хорошую послеоперационную анальгезию.

Pavy TJ, Gambling DR, Merrick PM, Douglas MJ

Rectal indomethacin potentiates spinal morphine analgesia after caesarean delivery.

Anaesth Intensive Care 1995 Oct;23(5):555-9.

# Влияния простагландинов

## Патологические

Лихорадка

Астма

Язвенные процессы

Диарея

Дисменорея

Воспаление

Остеопороз

Боль

## Физиологические

Терморегуляция

Бронхиальный тонус

Цитопротекция

Моторика кишечника

Тонус миометрия

Устойчивость сперматозоидов

# Роль простагладидов в процессе воспаления

- ПГ E<sub>2</sub>, ПГ I<sub>2</sub>

Вазодилатация,

Действуют синергично с другими медиаторами –  
гистамином , комплиментом, LTB<sub>4</sub>

Бронходилатация

Подавления агрегации тромбоцитов

- Тромбоксан α<sub>2</sub>

Усиление агрегации тромбоцитов

# Механизмы действия НПВС

- Простагландин можно рассматривать как триггер послеоперационной иммуносупрессии.
- Простагландин E<sub>2</sub> активирует аденилатциклазу и, соответственно, стимулирует продукцию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Одним из механизмов увеличения продукции ИЛ-6 является повышение уровня цАМФ (Zhang Y. et al., 1988).
- Ингибиторы ЦОГ снижают стресс-индуцированный выброс ИЛ-6 за счет подавления синтеза ПГЕ<sub>2</sub> и цАМФ.

# Упреждающая анальгезия

**Добавление в схему операционного обезболивания ректальных свеч со 100 мг индометацина после кесарева сечения позволило снизить дозу морфина с 0,25 до 0,1 мг при сохранении адекватного уровня анальгезии**

Yang T, Breen TW, Archer D, Fick G

**Comparison of 0.25 mg and 0.1 mg intrathecal morphine for analgesia after Cesarean section.**

Can J Anaesth. 1999 Sep;46(9):856-60.