

Сучасні аспекти подолання больового синдрому у гінекологічній практиці

В.І. Пирогова¹, М.В. Томич², В.М. Перцович², С.О. Шурпак¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Незважаючи на великий вибір сучасних медикаментозних засобів і методик лікування болю, проблема післяопераційного знеболювання посідає одне з провідних місць у лікуванні хворих в гінекологічній практиці. Для подолання післяопераційного болю традиційно використовують наркотичні анальгетики, однак побічні ефекти цих препаратів вимагають застосування альтернативних методик для лікування больового синдрому в післяопераційний період. Тому на сьогодні у комплексному підході до подолання післяопераційного болю перевагу надають анальгетикам, що не належать до наркотичних засобів, у поєднанні з анальгетиками периферійної дії – нестероїдними протизапальними препаратами. Метою нашого дослідження була оцінка ефективності та безпечності застосування декскетпрофену трометамолу у післяопераційному знеболюванні пацієнток після трансвагінальної гістеректомії. За результатами дослідження введення декскетпрофену трометамолу після трансвагінальної гістеректомії забезпечує стабільне, ефективне і тривале знеболювання; зменшує потребу в наркотичних анальгетиках і не спричинює побічних ефектів, що властиві наркотичним анальгетикам.

Ключові слова: больовий синдром, декскетпрофен трометамол (Дексалгін), трансвагінальна гістеректомія, ефективне знеболювання.

Незважаючи на широкий вибір сучасних медикаментозних препаратів і методик лікування болю, проблема післяопераційного знеболювання посідає одне з провідних місць у лікуванні хворих в гінекологічній практиці. За даними різних авторів, до 75% хворих відчувають біль різної інтенсивності в операційній рані в ранній післяопераційний період, і якість знеболювання не завжди відповідає сучасним вимогам до ведення раннього післяопераційного періоду [2, 4]. Післяопераційний біль посилює навантаження практично на всі життєво важливі системи організму, що клінічно проявляється гіпертензією, аритміями, зниженням життєвої і функціональної залишкової ємності легень, стримуванням хворою рухової активності, обмеженням здатності продуктивно відкашлювати мокротиння тощо. Біль, особливо гострий, не тільки свідчить про пошкодження, але й спричинює цілий каскад біохімічних реакцій які в свою чергу можуть посилювати больові відчуття [1, 4, 6].

Для подолання післяопераційного болю традиційно використовують наркотичні анальгетики, однак побічні ефекти цих препаратів (мала терапевтична широта, пригнічення дихання, здатність спричинити нудоту і блювання, розвиток звикання і медикаментозної залежності) вимагають застосування альтернативних методик для лікування больового синдрому в післяопераційний період. Крім того, післяопераційне знеболювання на основі наркотичних анальгетиків не усуває стресової реакції на операційну травму і пов'язані з нею порушення гомеостазу (серцево-судинні реакції, периферійний вазоспазм, зниження тканинного і органного кровотоку, метаболічний ацидоз, порушення реологічних властивостей крові, схильність до тромботворення, гіповолемії тощо) [1, 5, 8].

Про недостатню ефективність післяопераційної моноанальгезії опіоїдами свідчать і дані останніх фундаментальних досліджень механізмів болю і знеболювання. Периферійний початковий механізм виникнення післяопераційного болю зумовлений виділенням в пошкоджених тканинах медіаторів болю (простагландинів, лейкотрієнів, кінінів тощо). Медіатори болю подразнюють периферійні больові рецептори, спричиняють виникнення больового імпульсу, що поширюється по провідних шляхах у ядра задніх рогів спинного мозку, а далі – у вищі центри регуляції, наслідком чого є стресові реакції системи кровообігу, ендокринної, дихальної, метаболічної та інших систем. Наркотичні анальгетики, що реалізують свою дію через опіоїдні m-рецептори на спінальному та супраспінальному рівнях, не впливають на периферійний пусковий механізм післяопераційного болю. Водночас простагландини, кініни, лейкотрієни та інші біологічно активні речовини спричиняють розвиток процесів запалення і набряку тканин в операційній ділянці, які у свою чергу поглиблюють біль і функціональні розлади в оперованих органах і тканинах [2, 6, 12].

На сучасному етапі медицини у більшості клінік прийнята єдина тактика лікування больового синдрому, заснована на відповідності «потужності» анальгетика і інтенсивності болю, який визначається за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) оцінювання вираженості болю у пацієнтів у стані спокою [4].

Тому на сьогодні у комплексному підході до подолання післяопераційного болю перевага надається анальгетикам, що не належать до наркотичних засобів, у поєднанні з анальгетиками периферійної дії – нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) як групі препаратів, що мають анальгетичний ефект, порівнянний з дією опіоїдних препаратів при меншій частоті побічних ефектів у вигляді нудоти, блювання, пригніченні свідомості та дихання. У той самий час існує думка, що повна відмова від опіоїдних анальгетиків не виправдана, оскільки є дані, що запалення в післяопераційній зоні стимулює утворення нових периферійних опіоїдних рецепторів [1, 4]. Призначення НПЗП рекомендується ВООЗ в якості «першого кроку» післяопераційного знеболювання [8].

Вважається, що застосування мультимодальної анальгезії дозволяє досягти збалансованого і ефективного контролю післяопераційного болю. Комбінована терапія НПЗП і опіатами призводить до активації різних за своєю суттю механізмів, однак на даний час є обмежена кількість НПЗП для парентерального введення, які придатні до використання в ранній післяопераційний період [3, 10].

Незважаючи на високу ефективність різних видів знеболювання, НПЗП впливають переважно на процеси трансдукції болю. Провідною ланкою механізму їхньої дії є пригнічення синтезу простагландинів (основних компонентів не тільки запальних реакцій, але і больового синдрому різної етіології), що реалізується через зниження активності циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти [3, 6, 11].

Ізоферменти ЦОГ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) беруть активну участь у регулюванні фізіологічних і патологічних процесів в ор-

ганізмі людини, зокрема в регулюванні і модуляції таких патологічних процесів, як біль і запалення.

За ступенем селективності щодо блокади ізоферментів ЦОГ НПЗП розділяють на декілька груп: селективні інгібітори ЦОГ-1 (низькі дози аспірину); неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (диклофенак, ібупрофен, індометацин, парацетамол, піроксикам тощо); селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам); специфічні інгібітори ЦОГ-2 (целекосиб, рофекосиб, вальдекосиб, еторикосиб, парекосиб) [3, 10, 13].

У патофізіологічних механізмах розвитку больового синдрому (гострого больового синдрому) беруть участь обидва ізоферменти ЦОГ, тому найбільш доцільним є використання препаратів із збалансованою інгібувальною активністю щодо ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Ін'єкційні форми НПЗП найбільше підходять для купірування болю на всіх етапах надання медичної допомоги як на амбулаторному, так і на госпітальному етапах [6, 13].

Одним з останніх препаратів цієї групи є декскетопрофену трометамол (Дексалгін), який дозволений до використання у багатьох країнах світу, зокрема в Європі, пероральна форма з 1998 р., а ін'єкційна форма – з 2002 р.

Дексалгін є оптично чистим правообрерним ізомером кетопрофену, завдяки чому має кращий профіль гастроінтестинальної переносимості і менше метаболічне навантаження на організм за рахунок використання низьких терапевтичних доз. За впливом на ізоферменти ЦОГ Дексалгін є збалансованим інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2, механізм анальгетичної дії якого реалізується через блокаду утворення медіаторів болю на периферії; блокаду проведення болю по периферичних нервах і провідних шляхах ЦНС за рахунок деполіаризації мембран нейронів; блокаду продукції медіаторів болю в ЦНС. Вплив Дексалгіну на продукцію медіаторів болю на рівні ЦНС зумовлена його здатністю проникати через гематоенцефалічний бар'єр завдяки високій ліпофільності [7, 9].

Декскетопрофену трометамол (Дексалгін) метаболізується в печінці шляхом кон'югації до неактивних метаболітів без участі цитохромів печінки, що значно знижує ризик розвитку міжлікарських взаємодій. Основним шляхом виведення Дексалгіну є нирки – через 12 год після вживання виводиться близько 80% препарату, що знижує ризик передозування та розвитку побічних ефектів.

Пікова концентрація речовини в плазмі крові досягається швидше, ніж у інших препаратів аналогічної дії. Середній час досягнення максимальної концентрації декскетопрофену трометамолу в плазмі (Tmax) становить 30 хв, а час напіввиведення (T1/2) коливається від 1 до 3 год, при цьому тривалість анальгезивного ефекту становить 4–6 год. Потенціал використання препарату розширює наявність ін'єкційної та таблетованої форм.

Слід зазначити, що декскетопрофен трометамол виступає не тільки як анальгетик, але й ефективний протизапальний і жарознижувальний засіб, для якого показано достовірне зниження концентрації низьки найважливіших прозапальних медіаторів і цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 [7, 9].

На даний час є значна кількість доказів, заснованих на результатах численних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, які доводять ефективність, швидке настання ефекту і відносну безпеку застосування декскетопрофену трометамолу при болю різного походження.

Метою нашого дослідження було оцінювання ефективності та безпечності застосування декскетопрофену трометамолу (Дексалгіну) у післяопераційному знеболюванні пацієнток після трансвагінальної гістеректомії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 30 пацієнток у віці від 48 до 65 років, яким проводили трансвагінальну гістеректомію з приводу тазового пролапсу, застосований декскетопрофену трометамолу (Дексалгін) у дозі 50 мг 1 раз на добу замість введення наркотичних засобів.

Перше внутрішньовенне введення проводили протягом 1 год після завершення оперативного втручання, у наступні 24 год Дексалгін вводили двічі на добу без застосування опіоїдних анальгетиків.

Групу порівняння склали 20 пацієнток аналогічного віку та обсягу оперативного втручання, які в якості післяопераційного знеболювання отримували опіати.

В обох групах оцінювали швидкість купірування болю, зменшення його інтенсивності, тривалість анальгезуючого ефекту, загальне самопочуття пацієнток, наявність побічних ефектів. Оцінювання проводили через 1, 2, 4 і 6 год з моменту введення Дексалгіну і опіатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хворі, які отримували опіати (морфін в дозі 4 мг на вимогу, однак не менше двох раз протягом перших двох діб післяопераційного періоду), відзначали загальмованість, сонливість, слабкість після введення препарату, за відсутності аналогічних скарг на фоні застосування Дексалгіну. Тривалість знеболювального ефекту опіатів порівняно із Дексалгіном була меншою, оскільки у перші дві доби після оперативного втручання у 75% випадках були потрібні 3, а іноді 4 ін'єкції морфіну.

У групі хворих, які отримували Дексалгін, протягом перших двох діб післяопераційного періоду у 83,3% випадків було достатньо дворазового введення (кожні 12 год) препарату без застосування опіатів. Тільки 5 (16,7%) хворим додатково призначали наркотичні анальгетики для досягнення адекватного знеболювання. Починаючи з третьої доби після операції пацієнтки основної групи без застосування наркотичних препаратів отримували внутрішньом'язово Дексалгін (50 мг) 1 раз на добу. У обох групах значне зменшення болю спостерігалось протягом першої години після введення. Тривалість знеболювального ефекту в групі порівняння складала в середньому 4,3±1,6 год, в основній – 6,4±1,8 год. Це підтверджує дані щодо пролонгованої знеболювальної дії Дексалгіну. 83,3% пацієнток оцінили препарат як дуже ефективний, 10% – як задовільний і 6,7% – як неефективний, однак всі пацієнтки відзначили його добру переносимість і відсутність побічних ефектів.

Важливою перевагою Дексалгіну над наркотичними анальгетиками є його вплив на зменшення проявів запалення, жарознижувальний ефект, що клінічно виражалось відсутністю субфебрилітету у 90% пацієнток основної групи за його наявності у 35% хворих групи порівняння.

Результати дослідження знеболювального ефекту НПЗП після трансвагінальної гістеректомії свідчать, що введення декскетопрофену трометамолу в дозі 50 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово забезпечує стабільне, ефективне і тривале знеболювання; зменшує потребу в наркотичних анальгетиках і не спричинює загальмованості, сонливості, порушень функції дихання, що властиво наркотичним анальгетикам за відсутності побічних ефектів або ускладнень.

Незважаючи на встановлені переваги, доцільність та ефективність застосування декскетопрофену трометамолу необхідно пам'ятати про можливі небажані комбінації та обережність щодо взаємодії з іншими препаратами, необхідність застосування яких може виникнути в післяопераційний період у пацієнток старших вікових груп [9].

Одночасне застосування з пероральними антикоагулянтами, гепарином у дозах, що перевищують профілактичні, і тиклопідіном підвищує ризик виникнення кровотеч у зв'язку з інгібуванням агрегації тромбоцитів і ураженням слизової оболонки травного тракту.

Комбінація НПЗП з діуретиками, інгібіторами АПФ пов'язана з ризиком розвитку гострої ниркової недостатності у зневоднених пацієнтів (зниження гломерулярної фільтрації, зумовлене зниженням синтезом простагландинів). Окрім того,

НПЗП можуть зменшувати гіпотензивний ефект деяких препаратів (β-адреноблокатори). За необхідності використання пентоксифіліну, низькомолекулярних гепаринів підвищується ризик кровотеч, що вимагає інтенсивного клінічного моніторингу і перевірки часу згортання крові. НПЗП можуть призводити до підвищення концентрації серцевих глікозидів у плазмі.

Під час вибору препаратів для антибіотикотерапії (за необхідності) слід мати на увазі, що в експериментальних дослідженнях на тваринах, виявлений ризик розвитку конвульсій при призначенні НПЗП на фоні терапії ципрофлоксацином у високих дозах [9].

ВИСНОВКИ

Поява високоефективних і безпечних анальгетиків значно розширює можливості знеболювальної післяопераційної терапії. Диференційований підхід до призначення анальгезуючих засобів з урахуванням механізму виникнення болю, його клінічних характеристик, специфіки болю, особливостей організму хворого, які можуть обмежувати застосування анальгетиків у зв'язку з ризиком небажаних реакцій і пов'язаних з ними ускладнень, дає можливість отримання швидкого і максимально повного знеболювання у післяопераційних хворих. При цьому декскетопрофену трометамолу можна надавати перевагу як засобу, що дає доведений результат.

Современные аспекты преодоления болевого синдрома в гинекологической практике В.И. Пирогова, Н.В. Томич, В.Н. Перцович, С.А. Шурпяк

Несмотря на большой выбор современных препаратов и методик лечения боли, проблема послеоперационного обезбоживания занимает одно из ведущих мест в лечении больных в гинекологической практике. Для преодоления послеоперационной боли традиционно используют наркотические анальгетики, однако побочные эффек-

ты этих препаратов требуют применения альтернативных методик для лечения болевого синдрома в послеоперационный период. Поэтому на сегодня в комплексном подходе к преодолению послеоперационной боли предпочтение отдают анальгетикам, не относящимся к наркотическим средствам, в сочетании с анальгетиками периферического действия – нестероидными противовоспалительными препаратами. Целью исследования была оценка эффективности и безопасности применения декскетопрофена трометамол в послеоперационном обезболивании пациенток после трансвагинальной гистерэктомии. По результатам исследования введение декскетопрофена трометамол после трансвагинальной гистерэктомии обеспечивает стабильное, эффективное и длительное обезбоживание, уменьшает потребность в наркотических анальгетиках и не вызывает побочных эффектов, присущих наркотическим анальгетикам.

Ключевые слова: болевой синдром, декскетопрофен трометамол (Дексалгин), трансвагинальная гистерэктомия, эффективное обезбоживание.

Modern aspects of overcoming pain in gynecological practice V.I. Pirogov, N.V. Tomic, V.N. Pertsovich, S.A. Shurpyak

Despite the large range of modern medications and pain treatment methods problem of postoperative pain is one of the leading places in gynecological practice. For overcoming postoperative pain traditionally use narcotic analgesics, but side effects of these drugs require searching of alternative techniques for pain treatment in postoperative period. So today in a comprehensive approach to overcoming postoperative pain preferred non-narcotic drugs, in combination with peripheral action analgesics – non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) The purpose of our study was to evaluate the efficacy and safety of use dexketoprofen trometamol in postoperative pain treatment in patients after transvaginal hysterectomy. Study showed introduction dexketoprofen trometamol after transvaginal hysterectomy provides a stable, effective and long lasting pain relief, reduces the need for narcotic analgesics and does not cause side effects that are inherent narcotic analgesics.

Keywords: pain, dexketoprofen trometamol (Dexalgin), transvaginal hysterectomy, effective pain relief.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская; тел.: (0322) 70-17-44

Томич Николай Васильевич – Львовский областной клинический перинатальный центр, 79000, г. Львов, ул. Дж. Вашингтона, 6; тел.: (032) 244-21-24

Перцович Василий Николаевич – Львовский областной клинический перинатальный центр, 79000, г. Львов, ул. Дж. Вашингтона, 6; тел.: (032) 244-21-24

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 70-17-44

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ананьева Л.П. Рациональная терапия боли – комбинация анальгетиков / Л.П. Ананьева // РМЖ. – 2004. – № 3. – С. 15–19.
2. Кобеляцкий Ю.В. Послеоперационное обезбоживание: нерешенная проблема / Ю.В. Кобеляцкий // Здоров'я України. – 2006. – № 8.
3. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. [и др.] // М., 2006.
4. Овечкин А.М. Послеоперационная боль и обезбоживание: современное состояние проблемы / Овечкин А.М., Свиридов С.В. // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2006. – № 1. – С. 61–75.
5. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных / Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. // Фарматека. – 2006. – № 6. – С. 74–78.
6. Павленко А.Ю. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи / Павленко А.Ю., Хижняк А.А. // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1. – С. 29–39.
7. Barbanj M. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen / Barbanj M., Antonijon R., Gich I. // Clin Pharmacokin. – 2001. – V. 40 (4). – P. 245–262.
8. Dahl V. Non-opioid postoperative analgesia / Dahl V., Raeder J.C. // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2000. – 44. – 1191–1203.
9. Mauleon D. Preclinical and clinical development of dexketoprofen / Mauleon D, Artigas R, Garcia ML. // Drugs. – 1996. – V. 52 (Suppl. 15). – P. 24–48
10. Schug S. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment / Schug S, Manopas A. // Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2007. – V. 21 (1). – P. 15–30.
11. Simon L.S. Are the biologic and clinical effects of the COX-2-specific inhibitors an advantage compared with the effects of traditional NSAIDs? / Simon L.S. // Curr. Opin. Rheumatol. – 2000. – 12. – 163–170.
12. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs / Steinmeyer J. // Arthritis Res. – 2000. – V. 2 (5). – P. 379–385.
13. Zeilhofer H.U. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases / Zeilhofer HU, Brune K. // Trends Pharmacol Sci. – 2006. – V. 27 (9). – P. 467–474.

Статья поступила в редакцию 15.02.2013