

Нестероїдні протизапальні препарати у купіруванні післяопераційного болю у хворих з рецидивуючим генітальним герпесом

В.І. Пирогова, С.І. Литвинюк, С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлений досвід застосування нестероїдних протизапальних препаратів у післяопераційний період при рецидиві генітального герпесу з урахуванням механізму виникнення болю, його клінічних характеристик та специфіки. Доведено, що диклофенаку натрію (Диклоберл) слід надавати перевагу як засобу, що забезпечує ефект швидкого і максимально повного знеболювання, виявляючи при цьому інші позитивні ефекти (протизапальний, жарознижувальний, антиагрегантний).

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), Диклоберл, рецидивуючий генітальний герпес.

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].

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 (НПЗП) – як групі препаратів, які мають анальгетичний ефект, співставний з дією опіоїдних препаратів при меншій частоті побічних ефектів у вигляді нудоти, блювання, пригнічення свідомості та дихання. 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 спричиняє цілий каскад біохімічних реакцій, які в свою чергу можуть посилювати больові відчуття [1, 4, 6].

Особливою проблемою подолання больових проявів в гінекологічній клініці є наявність рецидивуючого генітального герпесу (РГГ) у пацієнтів. РГГ спостерігається у 30–50% населення, інфікованого вірусом простого герпесу (ВПГ), при цьому найбільша поширеність характерна саме для осіб репродуктивного віку.

Інфікування сенсорних гангліїв є одним з важливих етапів у патогенезі генітального герпесу (ГГ). Поширення ВПГ у відцентровому напрямку під час рецидиву визначає анатомічну фіксацію вогнищ ураження, при цьому загос-

трення захворювання можуть бути спровоковані переохолодженням, інсоляцією, фізичною або психічною травмою, споживанням алкоголю, оперативним втручанням. В останньому випадку прогресивний перебіг ГГ проявляється більш важкими клінічними симптомами зі збільшенням тривалості захворювання, а також залученням в інфекційний процес різних органів і систем. Ураження певних нервових утворень при ГГ в комплексі з типовими післяопераційними больовими відчуттями призводить до проявів вираженого больового синдрому, який погано купірується.

Для подолання післяопераційного болю традиційно використовують наркотичні анальгетики, однак побічні ефекти цих препаратів (мала терапевтична широта, пригнічення дихання, здатність викликати 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 тромбоутворення, гіповолемії тощо) [1, 5, 8].

Про недостатню ефективність післяопераційної моноанальгезії у пацієнтів з РГГ 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].

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 організмі 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 (целкоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, еторикоксиб, парекоксиб) [3, 10, 13].

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

Одним з препаратів цієї групи є диклофенак натрію (Диклоберл), НПЗП групи похідних фенілоцтової кислоти. Інгібує ЦОГ, в результаті чого блокуються реакції арахідонового каскаду і порушується синтез ПГЕ₂, ПГФ_{2 альфа}, тромбоксану А₂, простагліну, лейкотрієнів та викид лізосомальних ферментів; пригнічує агрегацію тромбоцитів; при тривалому застосуванні виявляє десенсибілізуювальну дію.

Після введення всередину диклофенак натрію (Дексалгін) повністю резорбується, їжа може уповільнювати швидкість всмоктування, не впливаючи на його повноту. Стах у плазмі досягається через 1–2 год. Унаслідок уповільненого вивільнення активної речовини Стах диклофенаку пролонгованої дії в плазмі крові нижче тієї, яка утворюється при введенні препарату короткої дії; концентрація залишається високою протягом тривалого часу після вживання пролонгованої форми, Стах – 0,5–1 мкг/мл, час настання Стах – 5 год після вживання 100 мг диклофенаку пролонгованої дії. Концентрація в плазмі знаходиться в лінійній залежності від величини дози, що її вводять. При внутрішньом'язовому введенні Стах в плазмі досягається через 10–20 хв, при ректальному – через 30 хв. Приблизно 35% виводиться у вигляді метаболітів з фекаліями; близько 65% метаболізується в печінці і виводиться через нирки у вигляді неактивних похідних (у незміненому вигляді виводиться менше 1%). Диклофенак ослаблює біль у стані спокою і при русі, при запальних процесах, що виникають після операцій і травм, швидко полегшує як спонтанний біль, так і біль при русі, зменшує запальний набряк на місці рани. За протизапальною активністю переважає ацетилсалцицилову кислоту, бутадіон, ібупрофен [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 диклофенаку при болю різного походження.

Мета дослідження: оцінка ефективності диклофенаку натрію (Диклоберл, «Berlin-Chemie Menarini») в післяопераційному знеболюванні у пацієнок з рецидивом ГГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 22 пацієнок віком від 24 до 40 років, яким проводили ургентні оперативні втручання (тубектомія, цистектомія) і мав місце рецидив ГГ, застосований диклофенак натрію (Диклоберл) у дозі 75 мг 1 раз на добу замість введення наркотичних засобів. Перше внутрішньом'язове введення проводили протягом двох годин після завершення оперативного втручання, у наступні 24 год Диклоберл застосовували двічі на добу по 50 мг у вигляді ректальних свічок без застосування опіоїдних анальгетиків. У якості етіотропної терапії призначали ацикловір по 200 мг 4 рази на добу перорально.

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

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хворі, які отримували опіати (морфін в дозі 4 мг на вигоду, 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 Диклоберлу. Тривалість знеболювального ефекту опіатів порівняно з Диклоберлом була меншою, оскільки у перші дві доби після оперативного втручання у 75 % випадках були потрібні 3 ін'єкції морфіну.

У групі хворих, які отримували Дексалгін, протягом перших двох діб післяопераційного періоду у 16 (72,7 %) випадках було достатньо одноразового внутрішньом'язового введення 75 мг препарату без застосування опіатів з додатковим введенням одного ректального супозиторію (50 мг). Тільки 1 (2,4%) хворій додатково призначали наркотичні анальгетики для досягнення адекватного знеболювання. Починаючи з третьої доби після операції пацієнтки основної групи без застосування наркотичних препаратів отримували Диклоберл (50 мг) 2 рази на добу у формі ректальних супозиторіїв. В обох групах значне зменшення болю відзначалось протягом першої години після введення. Тривалість знеболювального ефекту в групі порівняння складала в середньому 4,4±0,3 год, в основній – 6,8±0,4 год. Це підтверджує дані щодо пролонгованої знеболювальної дії Диклоберлу. Як дуже ефективний оцінили препарат 86,4% пацієнок, 11,2% – як задовільний і 2,4% – як неефективний, однак всі пацієнтки відзначили його добру переносимість і відсутність побічних ефектів.

Важливою перевагою Диклоберлу над наркотичними анальгетиками є його вплив на зменшення проявів запалення, жарознижувальний ефект, що клінічно виражалось відсутністю субфебрилітету у 81,8% пацієнок основної групи (без антибіотикотерапії) за його наявності у 35% хворих групи порівняння.

Результати дослідження знеболювального ефекту Диклоберлу після ургентних оперативних втручань в гінекології свідчать, що його введення в дозі 75 мг внутрішньом'язово і паралельно в дозі 50 мг ректально в супозиторіях забезпечує стабільне, ефективне і тривале знеболювання; зменшує потребу в наркотичних анальгетиках і не призводить до загальмованості, сонливості, порушень функції дихання, що властиво наркотичним анальгетикам, за відсутності побічних ефектів або ускладнень.

Незважаючи на встановлені переваги, доцільність та ефективність застосування диклофенаку натрію необхідно

пам'ятати про можливі небажані комбінації та обережність щодо взаємодії з іншими препаратами, необхідність застосування яких може виникнути в післяопераційний період [9]. У нашому дослідженні випадків непереносимості, побічних ефектів, міжмедикаментозних взаємодій Диклоберлу зафіксовано не було.

ВИСНОВКИ

Диференційований підхід до призначення анальгезуючих засобів у післяопераційний період за наявності РГГ

Нестероидные противовоспалительные препараты в купировании послеоперационной боли у больных с рецидивирующим генитальным герпесом
В.И. Пирогова, С.И. Литвинюк, С.А. Шурпяк

В статье представлен опыт применения нестероидных противовоспалительных препаратов в послеоперационный период при рецидиве генитального герпеса с учетом механизма возникновения боли, ее клинических характеристик и специфики. Доказано, что диклофенаку натрия (Диклоберл) следует отдавать предпочтение как средству, обеспечивающему эффект быстрого и максимально полного обезболивания, проявляющему при этом другие положительные эффекты (противовоспалительное, жаропонижающее, антиагрегантное действие).

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), Диклоберл, рецидивирующий генитальный герпес.

з урахуванням механізму виникнення болю, його клінічних характеристик, специфіки болю, дає можливість отримання швидкого і максимально повного знеболювання. При цьому диклофенаку натрію (Диклоберл) слід надавати перевагу як засобу, що має прогнозований результат; визначені наявністю різних форм випуску (таблетки, ретардні капсули, ректальні супозиторії, розчин для ін'єкцій) переваги; можливість комбінування різних форм препарату, що підвищує прихильність пацієнток до лікування.

NSAIDs in coupling postoperative pain in patients with recurrent genital herpes

V. Pyrohova, S. Litvinyuk, S. Shurpyak

The article presents the experience of using NSAIDs in the post-operative period for recurrent genital herpes with the mechanism of the pain, its clinical characteristics and specificity. Proved that diclofenac sodium (Dikloberl) should be preferred as a means that ensures fast and effect fullest anesthesia, while exhibiting other positive effects (anti-inflammatory, antipyretic, antiplatelet).

Key words: NSAIDs, Dikloberl, recurrent genital herpes.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МЗ Украины, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Литвинюк Сергей Иванович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МЗ Украины, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Шурпяк Сергей Александрович – ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МЗ Украины, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

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 обезболивание: 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 обезболивание: 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. Barbanjo J. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen / Barbanjo J., Antonijooan R., Gich I. // Clin Pharmacokinet. – 2001. – V. 40 (4). – P. 245–262.
 8. Dahl V. Non-opioid postoperative analgesia / V. Dahl, J.C. Raeder // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2000. – V. 44. – P. 1191–1203.
 9. Schug S. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment / S. Schug, A. Manopas // Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2007. – V. 21 (1). – P. 15–30.
 10. Simon L.S. Are the biologic and clinical effects of the COX-2-specific inhibitors an advantage compared with the effects of traditional NSAIDs? / L.S. Simon // Curr. Opin. Rheumatol. – 2000. – V. 12. – P. 163–170.
 11. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. Steinmeyer // Arthritis Res. – 2000. – V. 2 (5). – P. 379–385.
 12. Zeilhofer H.U. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases / H.U. Zeilhofer, K. Brune // Trends Pharmacol Sci. – 2006. – V. 27 (9). – P. 467–474.

Статья поступила в редакцию 16.10.2014