

# Декскетопрофен — инструмент периперационного обезбоживания

**С.В. Сокологорский**

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Гинекология. 2014; 5: 17-22

Проблема послеоперационного обезбоживания, несмотря на постоянно проводимый поиск оптимальных методов и технологий, остается далека от своего разрешения. Спектр анальгетических средств, имеющихся в арсенале анестезиологов и врачей других хирургических специальностей, не всегда используется эффективно и целесообразно. Традиционное применение опиатных анальгетиков в послеоперационный период нередко осложняет его течение и ухудшает результаты хирургического лечения. Нестероидные противовоспалительные препараты, обладая как анальгетической, так и противовоспалительной активностью, могут быть успешно включены в мультимодальные схемы послеоперационного обезбоживания и рассматриваться как компонент интенсивной терапии. В статье приведен обзор литературных источников, посвященных применению декскетопрофена — S(+)-кетопрофен — в периперационный период, рассмотрены схемы его использования в качестве компонента мультимодального обезбоживания.

**Ключевые слова:** декскетопрофен, кетопрофен, нестероидные противовоспалительные препараты, послеоперационное обезбоживание.

Послеоперационная боль является одним из наиболее частых нежелательных последствий перенесенных хирургических операций. И как бы хорошо ни было проведено интраоперационное обезбоживание, удовлетворенность пациента работой анестезиолога будет омрачена, если послеоперационное обезбоживание станет неполным и некачественным. Помимо причинения пациенту физических страданий послеоперационная боль может быть причиной поздней реабилитации и длительного пребывания в стационаре. И послеоперационная боль, и боль как таковая, являются не последней причиной снижения качества жизни населения.

Несмотря на имеющийся значительный арсенал анальгетиков, проблема послеоперационного обезбоживания имеет место даже в большинстве развитых стран. Опубликованные данные Национального центра статистики здравоохранения США свидетельствуют, что от острой послеоперационной боли в данной стране ежегодно страдают более 4,3 млн пациентов. При опросе выяснилось, что 50% из них считают неадекватным послеоперационное обезбоживание [21], и в результате анализа, проведенного в 746 клиниках семи стран Центральной Европы в рамках программы PAINOS, выявлено неудовлетворительное его качество [4].

Не следует думать, что боль — проблема стационарной хирургии. Так, по некоторым данным [7], до 36% пациентов, повторно госпитализированных после вмешательств, выполненных в стационарах «одного дня», жаловались на интенсивные болевые ощущения. Очевидно, что преимущества хирургии «одного дня» сводятся к нулю повторной госпитализацией.

При кажущейся широте современного арсенала анальгетиков выбор последних для практикующего врача ограничен соображениями клинической безопасности, экономической целесообразности, а порой и элементарной доступности того или иного препарата. Кроме того, имеющиеся у любого современного анальгетика нежелательные побочные эффекты еще более сужают выбор.

Проблема периперационного обезбоживания в настоящее время далека от своего окончательного решения. Поиск новых препаратов и разработка эффективных и безопасных способов и схем периперационного обезбоживания — актуальная задача.

## Боль

Боль — это универсальный защитный механизм, возникающий в ответ на неблагоприятное либо опасное воздействие как извне, так и внутри организма [19]. Как известно, механизм боли складывается из 4 основных процессов: трансдукции — инициации электрической активности в нервных окончаниях при воздействии повреждающего фактора и активными метаболитами; трансмиссии — передачи импульсов по сенсорным нервам через спинной мозг в таламокортикальную зону; модуляции — анализа ноцицептивной импульсации в структурах спинного мозга; перцепции — восприятия ноцицептивных импульсов и формирования ощущения боли.

Несомненно, что блокирование или подавление болевой импульсации может быть выполнено на любой стадии формирования боли, но более физиологично и оправданно сделать это в зоне ее возникновения на этапе трансдукции.

Образующиеся в зоне возникновения болевого синдрома простагландины (ПГ), лейкотриены и тромбоксаны химически активны и запускают формирование болевой дуги. Кроме того, ПГ ответственны за повышение чувствительности болевых рецепторов и модулирование передачи нервных импульсов [37]. Доказано, что синтез ПГ происходит в организме повсеместно, включая центральную нервную систему (ЦНС).

ПГ, лейкотриены и тромбоксаны являются продуктами трансформации арахидоновой кислоты под воздействием циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы (ЦОГ-зависимый и липоксигеназависимый путь биотрансформации) [37]. Предшественником биологически активных ПГ (ПГ8) и тромбоксанов является ПГН2, синтез которого катализируется ЦОГ.

## Опиоиды — препараты выбора или традиция

Опиоиды десятилетиями используются для периперационной анальгезии и весьма широко применяются в клиниках Европы и США для контролируемой пациентом анальгезии, во многих из них являясь стандартом послеоперационного обезбоживания.

Однако в последнее время был обнаружен ряд нежелательных последствий применения опиоидов в послеоперационный период. Проведенные уже в XXI в. исследования показали, что наряду с активацией антиноцицепции опиоиды способствуют активации и проноцицептивной системы, проявлением чего является повышение центральной сенситизации. Этому способствует активация глутамата и аспартата в области NMDA-рецепторов. Их взаимодействие с m-опиоидными рецепторами удаляет блокирующие ионы  $Mg^{2+}$  из рецепторных каналов и таким образом инициирует активацию NMDA-рецепторов [13]. При этом отмечается значительная активация протеинкиназы C, связанная с увеличением внут-

Физиологические функции и зоны воздействия ЦОГ

| Характеристика              | ЦОГ-1                                                                                | ЦОГ-2                                                                                                                      |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Физиологические функции     | Гомеостаз<br>Защита слизистых оболочек<br>Агрегация тромбоцитов<br>Почечный кровоток | Адаптация<br>функции почек<br>Заживление язв/ран<br>Защита сосудов<br>Костный метаболизм<br>Женская репродуктивная функция |
| Патофизиологические функции |                                                                                      | Боль, воспаление<br>Повышенная температура тела<br>Ишемия (ЦНС)<br>Рак<br>Болезнь Альцгеймера                              |

риклеточного содержания ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , что вызывает увеличение глутаматной синаптической активности. Суммарный вектор указанных процессов способствует выраженной активации проноцицептивной системы, превосходящей по интенсивности антиноцицептивные тормозные процессы. Указанный механизм позволил сделать вывод, что опиоиды на начальном этапе способствуют наступлению анальгезии, которая впоследствии замещается гипералгезией.

Кроме того, хорошо известно, что опиоиды вызывают стойкое привыкание и развитие толерантности к ним, что, в свою очередь, приводит к увеличению необходимых доз [6, 15].

Также установлено, что степень последующей гипералгезии является дозозависимой.

Помимо прочего обезболивание опиоидами может негативно влиять и на отдаленные результаты хирургического лечения. Так, было отмечено, что применение опиоидов для обезболивания у онкологических пациентов ассоциировалось с повышением частоты и тяжести метастатических процессов, что объяснялось снижением опиоидами иммунных функций [5]. В эксперименте установлено также, что активация тучных клеток при воздействии морфина приводит к повышению уровней цитокинов и субстанции Р, что способствует прогрессированию роста имеющейся опухолевой ткани и развитию рефрактерной боли [6].

### Нестероидные противовоспалительные препараты как альтернатива

Фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) изучена весьма глубоко. Еще в 1971 г. J. Vane опубликовал свидетельства снижения синтеза основных противовоспалительных ПГ, связанного с подавлением ЦОГ при применении НПВП [29]. В наше время общепризнано, что основным механизмом действия НПВП является ингибирование активности ЦОГ, в тканях и органах синтезируется два основных ее вида – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Функции этих изоферментов различны, а иногда и противоположны (табл. 1).

ЦОГ-1 является регулятором синтеза профизиологических ПГ, которые играют ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза [16]. В отличие от этого ЦОГ-2 вырабатывается в ответ на воздействие химических, биологически активных субстанций и воспалительных стимулов [16]. Повышение уровня арахидоновой кислоты в ответ на повреждение тканей способствует активации ЦОГ-2 и синтезу провоспалительных ПГ, которые, раздражая нервные окончания, также вызывают боль [16].

Несколько лет назад у животных в эксперименте был обнаружен еще один изофермент ЦОГ – ЦОГ-3. Он также регулирует синтез ПГ. Влияя на развитие боли и лихорадки, он, тем не менее, не принимает участия в развитии воспаления. По мнению некоторых исследователей, ЦОГ-3 ингибируется парацетамолом. Однако следует оговориться, что в

настоящий момент нет сообщений об обнаружении ЦОГ-3 в организме человека.

Подавляя ЦОГ-1 и ЦОГ-2, НПВП снижают синтез ПГ. Кроме того, существуют и различные периферические механизмы, например модуляция мембранных рецепторов, переносчиков сигнала и медиаторов, а также прямое воздействие на воспалительный каскад.

Все НПВП обладают разной противовоспалительной, анальгезирующей или жаропонижающей активностью. С одновременным подавлением ЦОГ-1 и ЦОГ-2 связано то, что НПВП неизбежно оказывают и нежелательные побочные воздействия.

Одной из основных проблем при приеме НПВП является их подавляющее воздействие на ПГ, протектирующие слизистые оболочки. При этом возникает нарушение барьерной функции слизистых оболочек, особенно желудка и двенадцатиперстной кишки, выражающееся в тошноте, боли (которые связаны с повышением кислотности), изъязвлениях и кровотечениях. Отмечено, что частота возникновения и тяжесть проявлений побочных эффектов являются дозозависимыми.

К одному из наиболее серьезных побочных эффектов приема НПВП относится подавление синтеза тромбоксана. Возникающие при этом нарушения агрегации тромбоцитов и вазоконстрикция повышают риск развития почечных и сердечно-сосудистых заболеваний [9].

### Группы НПВП

Следует отметить, что к НПВП относится ряд химических неоднородных препаратов, таких, как салицилаты, пиразолидины, производные индолуксусной и фенилуксусной кислот, оксикамы и производные пропионовой кислоты, а также нелигандные препараты – алканоны и сульфонамиды.

Несмотря на то что все НПВП подавляют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, уровень этого подавления различен и может быть отнесен преимущественно к одному из изоферментов. В соответствии с этим все НПВП могут быть распределены на группы (табл. 2).

При этом следует отметить, что, чем выше уровень подавления ЦОГ-1, тем выше уровень анальгетической активности препарата, поэтому с ростом последней следует ожидать и увеличения возможности возникновения нежелательных побочных эффектов подавления ЦОГ-1. По степени селективности подавления ЦОГ-1 и ЦОГ-2 все НПВП могут быть распределены на группы, указанные в табл. 2.

Эффективность препарата группы НПВП определяется по его анальгетической активности, а также по вероятности развития побочных эффектов и степени их тяжести.

### Декскетопрофен – результат современных технологий

Основной целью при разработке новых НПВП является повышение ингибирующей активности в отношении ЦОГ с

Группы НПВП по степени и селективности подавления ЦОГ-1/ЦОГ-2

| Группы НПВП                                              | Международное непатентованное название                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Неселективные ингибиторы ЦОГ-1/ЦОГ-2                     | Кетеролак, кетопрофен, лорноксикам, декскетопрофен, флурбипрофен, фенилбутазон, напроксен, теноксикам, пироксикам, диклофенак, ибупрофен, индометацин |
| Селективные ингибиторы ЦОГ-2                             | Нимесулид, мелоксикам, ацеклофенак                                                                                                                    |
| Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2                       | Целекоксиб                                                                                                                                            |
| Ингибиторы ЦОГ в ЦНС без противовоспалительного действия | Парацетамол (жаропонижающий, анальгетический эффект)                                                                                                  |

одновременным снижением частоты возникновения и тяжести проявления побочных эффектов. Эта, на первый взгляд, взаимоисключающая цель достигается структурной модификацией неселективных ингибиторов ЦОГ, комбинацией классических НПВП с дополнительными активными молекулами, а также разработкой ингибиторов ЦОГ-2 с высокой степенью селективности.

Структурная молекулярная модификация неселективных ингибиторов ЦОГ проводилась с учетом того, что и ЦОГ-1 и ЦОГ-2 являются регуляторами синтеза ПГ как отвечающих за физиологические функции, так и являющихся компонентами синдрома системной воспалительной реакции. Модификация молекул проводилась таким образом, чтобы значительно усилить анальгетическую активность с одновременным уменьшением возможности развития побочных эффектов.

К. McCormack и Е. Urquhart, опубликовав результаты сравнения эффективности НПВП [18], установили, что кетопрофен обладает оптимальной анальгетической активностью. Как видно из данных табл. 1, группа профенов относится к неселективным ингибиторам ЦОГ-1/ЦОГ-2. Одним из препаратов НПВП, обладающих наиболее выраженным анальгезирующим действием, является кетопрофен. Он относится к арил-пропионовой группе НПВП и представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров. При этом активным энантиомером является S(+)-кетопрофен, заместители к асимметричному атому углерода которого прикрепляются слева (S), а плоскость поляризованного света он вращает по часовой стрелке. Этот энантиомер носит название декскетопрофен.

Известно, что анальгетические свойства кетопрофена обусловлены свойствами именно S(+)-энантиомера. Наличие в рацемической смеси R(-)-энантиомера обуславливает возникновение побочных эффектов и может рассматриваться как «изомерный балласт» [12].

На основании исследования у 122 пациентов с травмами нижней конечности [14] был сделан вывод о более высокой анальгетической эффективности применения 25 мг декскетопрофена по сравнению 50 мг диклофенака.

Исследование сравнительной эффективности декскетопрофена и диклофенака при волновой литотрипсии у 70 пациентов [27] позволило установить, что декскетопрофен вызывал более выраженный и продолжительный болеутоляющий эффект, чем диклофенак.

Сравнительное исследование эффективности и безопасности внутривенного применения 50 мг декскетопрофена и 100 мг обычного кетопрофена у ортопедических пациентов [35] выявило примерно равную анальгетическую активность обоих препаратов в указанных дозировках. При этом в группе применения декскетопрофена скорость наступления была на 10,1% выше, продолжительность эффекта на 12% длиннее, а частота возникновения побочных эффектов ниже – 16,0% против 21,3%.

В 2009 г. J. Barden и соавторы опубликовали в Кохрановской библиотеке мета-анализ [3] 14 рандомизированных

контролируемых исследований эффективности однократного приема кетопрофена в дозе 25–50 мг (968 пациентов) по сравнению с плацебо (520 пациентов) и 7 рандомизированных контролируемых исследований эффективности однократного приема декскетопрофена в дозе 10–25 мг (681 пациент) в сравнении с плацебо (289 пациентов). Все исследования были адекватны по качеству, количеству наблюдений и проводились у пациентов отделений стоматологии, ортопедии, акушерства, гинекологии и общей хирургии. Мета-анализ показал, что декскетопрофен в указанных дозировках обеспечивал эффективное обезболивание в течение 4,5 ч. Кетопрофен обеспечивал эффективное болеутоление в течение 5 ч, при этом его доза была в 2 раза выше, а частота побочных эффектов не отличалась от таковой при приеме плацебо.

В систематическом обзоре применения декскетопрофена в клинической практике [20] обобщены результаты 35 исследований в разных клинических областях. Исследования были проведены у 6380 пациентов, из которых 3180 получили декскетопрофен. В большинстве исследований пациенты получали декскетопрофен перорально (всего – 4249, декскетопрофен – 2270), в исследования внутримышечного применения декскетопрофена был включен 2121 пациент, из которых 1111 получали препарат. Почти все исследования были посвящены краткосрочному курсу приема препарата в острую фазу обезболивания. Лечение хронической боли с помощью декскетопрофена было изучено в 2 исследованиях у больных с остеоартритами. В большинстве исследований отмечен статистически достоверный высокий болеутоляющий эффект декскетопрофена.

В двух исследованиях [25, 34] было проведено сравнение анальгетической эффективности декскетопрофена, рацемического кетопрофена и плацебо в течение 4–6 ч после первоначального приема у пациентов общехирургического [34] и ортопедического профиля [25]. В обоих исследованиях пероральный декскетопрофен в дозе 10–12,5 мг [25] и 20–25 мг показал статистически достоверную более высокую анальгетическую эффективность по сравнению с плацебо в течение 4–6 ч после приема. Кетопрофен в дозе 50 мг перорально не имел статистически достоверных отличий от плацебо в обоих исследованиях.

Эквивалентность анальгетической активности 25 мг декскетопрофена и 50 мг трамадола также была подтверждена клиническими исследованиями [10, 28].

Было проведено сравнение эффективности и безопасности внутривенного применения 50 мг декскетопрофена со 100 мг трамадола после обширных ортопедических операций [21]. В ходе мультицентрового рандомизированного двойного слепого трехфазного плацебо-контролируемого исследования у 215 пациентов были получены результаты, свидетельствующие о высокой анальгетической эффективности декскетопрофена и эквивалентности его трамадолу по обезболивающему эффекту в указанных дозировках.

В нескольких рандомизированных исследованиях [8, 23, 24] была изучена эффективность однократного внутримы-

Клинические исследования по оценке анальгетической эффективности парентеральной формы декскетопрофена трометамола при острой почечной колике

| Пациенты (n) | Дозы декскетопрофена | Препарат сравнения и дозы | Путь введения | Результат                                                                                           | Ссылка                             |
|--------------|----------------------|---------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 197          | 50 мг                | Кетопрофен 100 мг         | Внутривенно   | Сходная эффективность                                                                               | B. Debre и соавт., 2002            |
| 308          | 25, 50 мг            | Метамизол 2 г             | Внутривенно   | Анальгетическое действие декскетопрофена наступало быстрее, чем у метамизола. Сходная эффективность | J. Sanchez-Carpena и соавт., 2003b |
| 333          | 25, 50 мг            | Метамизол 2 г             | Внутримышечно | Сходная эффективность                                                                               | J. Sanchez-Carpena и соавт., 2003a |

шечного [23] и внутривенного [23] введения 25 и 50 мг декскетопрофена при почечной колике. Все исследования были рандомизированными и проведены двойным слепым методом (табл. 3).

В исследования были включены 878 пациентов, из которых 526 получили декскетопрофен. В этих исследованиях сравнения с плацебо не производилось.

Был изучен анальгетический эффект через 6 ч после однократного введения препарата в разных дозах у больных с умеренным и сильным болевым синдромом. В одном из этих исследований [23] было проведено сравнение с анальгетическим эффектом внутримышечного введения 2000 мг дипирона (метамизола). При внутривенном введении 25 и 50 мг препарата не отмечено различий в выраженности анальгетического эффекта с 2000 мг дипирона. Не было также отмечено статистически достоверных отличий анальгетической эффективности при внутривенном введении 50 мг декскетопрофена и 100 мг кетопрофена [8, 24]. По результатам исследований был сделан вывод, что анальгетическая эффективность декскетопрофена в дозе 50 мг при почечной колике сравнима с таковой у рацемического кетопрофена в дозе 100 мг, а при внутривенном введении в дозе 25 и 50 мг эквивалентна применению метамизола в дозировке 2000 мг.

Весьма интересным было сравнение анальгетической эффективности перорального приема 25 мг декскетопрофена с одинаково выглядящим плацебо и местным орошением оперируемой зоны 5 мл 2% лидокаина при раздельном диагностическом выскабливании полости матки [1]. Оценка боли производилась по 100 мм визуальной аналоговой шкале до процедуры, в течение и через 30 мин после нее. Не было отмечено статистически значимых отличий между группами с декскетопрофеном и лидокаином. В то же время обе группы статистически значимо отличались по анальгетическому эффекту от группы с плацебо.

### Переносимость и профиль безопасности

Вопрос о безопасности применения НПВП является предметом постоянных дискуссий в литературе. Особенно остро этот вопрос стоит при применении НПВП у больных со скомпрометированными функциями печени, почек и тромбоцитов.

В исследованиях, проведенных у пациентов с нарушениями функции печени [30] и почек [33], были изучены переносимость и безопасность использования декскетопрофена трометамола. У пациентов с латентной и компенсированной хронической почечной недостаточностью (ХПН) наблюдалась высокая скорость абсорбции декскетопрофена. При этом в таких показателях, как объем распределения, общий плазменный клиренс и почечный клиренс, статистически значимых различий между контрольной группой и группой с ХПН не отмечалось [33]. Было также отмечено, что уровень кумулятивного почечного выведения конъюгированно-

го декскетопрофена у пациентов с указанной формой ХПН был снижен по сравнению с контрольной группой. Авторами сделан вывод о необходимости корректировки доз декскетопрофена у пациентов с ХПН [33].

Исследование безопасности и переносимости декскетопрофена пациентами с нарушением функции печени было крайне важно, учитывая, что последний метаболизируется в печени и выводится с мочой в виде конъюгированного декскетопрофена [30]. Таким образом, метаболизм декскетопрофена напрямую зависит от функции печени.

Для оценки влияния нарушения функции печени на фармакокинетику декскетопрофена здоровых добровольцев сравнивали с пациентами со слабой (балл А по шкале Child-Pugh) и умеренной (балл В по шкале Child-Pugh) дисфункцией печени [30]. Была обнаружена тенденция влияния на среднее значение (время достижения максимальной концентрации – 36% для однократной дозы, 28% – для многократных доз) в группе с умеренной дисфункцией печени по сравнению с контрольной группой. Результаты исследования заставляют сделать вывод о том, что у пациентов с любой формой печеночной дисфункции дозы НПВП и декскетопрофена, в частности, нуждаются в тщательной корректировке [30].

Одним из критериев безопасности послеоперационного ведения больных является тромбопрофилактика, осуществляемая в большинстве случаев приемом антикоагулянтов в профилактических дозах. Поскольку НПВП могут влиять на звенья гемостаза, важно оценить риск развития кровотечения при их приеме. Следствием ингибирования синтеза ПГ НПВП является подавление агрегационной способности тромбоцитов и удлинение времени кровотечения. В упомянутом систематическом обзоре [20] особо указывается, что ни в одном из 35 проанализированных клинических исследований декскетопрофена не было отмечено таких серьезных побочных явлений, как желудочно-кишечное кровотечение, инфаркт миокарда или смерть пациента. Авторами было отдельно отмечено, что случаи проявления побочных эффектов при краткосрочном приеме декскетопрофена были настолько редки, что это не позволило сделать обоснованных выводов. Количество и частота побочных явлений, повлекших выбывание пациентов по причине развития нежелательных явлений, при приеме декскетопрофена не отличаются от таковых при приеме других препаратов и плацебо (табл. 4).

Тем не менее, следует сказать, что у небольшого числа пациентов при лечении послеоперационной боли и боли в спине отмечалась местная реакция в области введения препарата. В то же время у пациентов с почечной коликой чаще отмечали головную боль и местное раздражение. В целом, за исключением местных реакций, побочные нежелательные эффекты при приеме декскетопрофена наблюдались реже, чем при приеме других НПВП. Большинство проявлений местных реакций были слабой и средней степени.



Частота выбывания пациентов, получавших как минимум две дозы, из-за наличия побочных эффектов [20]

| Препарат              | Зубная и послеоперационная боль |     | Другая острая боль, боль в спине, артриты |            |
|-----------------------|---------------------------------|-----|-------------------------------------------|------------|
|                       | Абс. число                      | %   | Абс. число                                | %          |
| Плацебо               | 236                             | 2,5 | Нет данных                                | Нет данных |
| Декскетопрофен        | 652                             | 1,8 | 844                                       | 3,2        |
| Кетопрофен            | 301                             | 1,3 | 152                                       | 7,9        |
| Диклофенак            | 80                              | 0,0 | 272                                       | 3,7        |
| Трамадол              | 72                              | 1,4 | 247                                       | 9,7        |
| Парацетамол + опиоиды | 100                             | 0,0 | 167                                       | 1,2        |

### ВЫВОДЫ

Декскетопрофен + триметамол является эффективным препаратом из группы НПВП с высокой анальгетической активностью, сопоставимой с таковой или превосходящей ее у других НПВП. Быстрое начало действия, низкая частота и тяжесть проявления побочных эффектов остаются ведущими преимуществами препарата. Кроме того, за счет получения и использования только активного S-энантиомера удается двукратно уменьшить дозу препарата без снижения его анальгетической активности.

Наличие растворимой формы декскетопрофена позволяет использовать его как внутривенно, так и внутримышечно. Это возможность использования препарата для полноценного послеоперационного обезболивания. Декс-

кетопрофен позволяет эффективно контролировать как острый, так и хронический болевой синдром, включая онкологических пациентов.

При соответствующем мониторинге и коррекции доз возможно использование декскетопрофена и у пациентов со скомпрометированной функцией печени и почек.

На отечественном рынке декскетопрофен представлен препаратом Дексалгин®. Наличие ампулированных (Дексалгин®) и таблетированных (Дексалгин® 25) форм препарата позволяет использовать его как у пациентов в стационарах, так и амбулаторно. Высокая эффективность и доступность препарата дает возможность активно применять его как моноанальгетик, а также в разных схемах мультимодального периоперационного обезболивания.

### Декскетопрофен – инструмент періопераційного знеболювання

**С.В. Сокологорський**

Проблема післяопераційного знеболювання, незважаючи на пошук оптимальних методів і технологій, що постійно проводиться, залишається далекою від свого вирішення. Спектр анальгетичних коштів, наявних в арсеналі анестезіологів та лікарів інших хірургічних спеціальностей, не завжди використовується ефективно і доцільно. Традиційне застосування опіатних анальгетиків у післяопераційний період нерідко ускладнює його перебіг і погіршує результати хірургічного лікування. Нестероїдні протизапальні препарати, володіючи як анальгетичною, так і протизапальною активністю, можуть бути успішно включені в мультимодальні схеми післяопераційного знеболювання і розглядатися як компонент інтенсивної терапії. У статті наведено огляд літературних джерел, присвячених застосуванню декскетопрофену – S(+) – кетопрофен – в періопераційний період, розглянуті схеми його використання в якості компонента мультимодального знеболювання.

**Ключові слова:** декскетопрофен, кетопрофен, нестероїдні протизапальні препарати, післяопераційне знеболювання.

### Dexketoprophenum as a tool for perioperative analgesia

**S.V. Sokolowsky**

The problem of postoperative pain relief, despite the constant conductivity of research for best practices and technologies, remains far from being solved. The spectrum of analgesics available in the arsenal of anesthesiologists and other surgical specialties is not always efficiently and expediently used. Traditional use of opioid analgesics in the postoperative period is often difficult and worsens the results of surgical treatment. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, possessing both analgesic and anti-inflammatory features, can be successfully incorporated into the multimodal scheme of postoperative analgesia and used as a component of intensive therapy. The article provides an overview of the literature on dexketoprophenum use – S(+)- ketoprophenum – perioperative, examining the scheme of its use as a component of multimodal analgesia.

**Key words:** dexketoprophenum, ketoprophenum, NSAID, postoperative analgesia.

### Сведения об авторе

Сокологорский Сергей Васильевич – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: docsvs@mail.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Api O, Ergen B, Api M et al. Comparison of oral nonsteroidal analgesic and intrauterine local anesthetic for pain relief in uterine fractional curettage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2010; 203 (1): 28.e1–7.
2. Barbanj M, Rosa R, Arbos A, Rico Amaro S. Dexketoprofen + tramadol: clinical evidence supporting its role as painkiller. Expert Rev Neurother 2008; 8: 1625–40.
3. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009; 7 (4): CD007355.
4. Benhamou D, Berti M, Brodner G. Postoperative analgesic therapy observational survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 Central/Southern European countries. Pain 2008; 136: 134–41.
5. Biki B, Mascha E, Moriarty D. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. Anesthesiology 2008; 109: 180–7.
6. Chao C, Hu S, Molitor T. Morphine potentiates transforming growth factor-beta release from human peripheral blood mononuclear cell cultures. J Pharmacol Exp Ther 1992; 262: 19–24.
7. Coley K, Williams B, DaPos S. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. J Clin Anesth 2002; 14: 349–53.
8. Debre B. A double-blind (observer blind), randomised trial comparing the analgesic efficacy and safety of dexketoprofen + tramadol (50 mg) with ketoprofen (100 mg) given as an intravenous infusion, in patients with renal or ureteral colic. Clin Trial Report 2000.

9. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 20013; 5: 50–60.
10. Harrison F. Double-blind randomised, parallel-group comparison of the safety and efficacy of oral dextketoprofen 25 mg with tramadol 50 mg in subjects with moderate to severe pain following orthopaedic surgery. *Clin Trial Report* 2001.
11. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dextketoprofen-trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92: 675–80.
12. Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 1990a; 19 (3): 197–217.
13. Laulin J-P, Maurette P, Rivat C. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002; 94: 1263–9.
14. Leman P, Kapadia Y, Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dextketoprofen and diclofenac in lower limb injury. *Emerg Med J* 2003; 20: 511–3.
15. Larcher A, Laulin J-P, Celerier E. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience* 1998; 84: 583–9.
16. Osiri M, Moreland LW. Specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a new choice of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Arthritis Care Res* 1999; 12 (5): 351–62.
17. Marenco JL, Perez M, Navarro FJ et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dextketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 247–56.
18. McCormack K, Urquhart E. Correlation 11 between nonsteroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animals models. *Clin Drug Investig* 1995; 9: 88–97.
19. Merskey H, Bugduk N. Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle: WA, IASP Press, 1994.
20. Moore RA, Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain *BMC Clin Pharmacol* 2008.
21. Peat S, Paredes I et al. Dextketoprofen trometamol versus tramadol in the relief of pain following arthroscopic surgery. 10th World Congress on Pain, IASP, San Diego, California, 2002.
22. Polomano R, Dunwoody C, Krenzischer D. Perspective on pain management in the 21st century. *Pain Management Nurs* 2008; 9: 3–10.
23. Sanchez-Carpena J, Sesma-Sanchez J, Sanchez-Juan C et al. Comparison of dextketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. *Clin Drug Invest* 2003b; 23: 139–52.
24. Sanchez-Carpena J, Dominguez-Hervella F et al. Intravenous dextketoprofen compared to metamizole followed by oral treatment in acute renal colic. Annual Scientific Meeting, Glasgow 2003. The Pain Society (The British Chapter of ISAP) 2003a.
25. Schreiber M. Double-blind, randomised, parallel-group comparison of the safety and efficacy of single oral doses of dextketoprofen trometamol salt (LM-1158.tris, 12.5 mg or 25 mg) with racemic ketoprofen (50 mg) and placebo in patients with moderate to severe pain following orthopaedic surgery. *Clin Trial Report* 1996.
26. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000; 2 (5): 379–85.
27. Tokgoz H, Yurtlu S, Hanci V et al. Comparison of the analgesic effects of dextketoprofen and diclofenac during shockwave lithotripsy: a randomized, double-blind clinical trial. *J Endourol* 2010; 24 (6): 1031–5. doi: 10.1089/end.2009.0257
28. Tuncer S, Tavlan A, Kostekci H et al. Postoperative pain management with dextketoprofen. *Agri* 2006; 18: 30–5.
29. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231 (25): 232–5.
30. Vallis J, Artigas R et al. Single and repeated dose pharmacokinetics of dextketoprofen trometamol in patients with impaired liver function. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006a; 28 (Suppl. A): 29–36.
31. Vallis J, Artigas R et al. Single and repeated dose pharmacokinetics of dextketoprofen trometamol in young and elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006b; 28 (Suppl. A): 13–9.
32. Vallis J, Artigas R et al. Clinical pharmacokinetics of parenteral dextketoprofen trometamol in healthy subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006c; 28 (Suppl. A): 7–12.
33. Vallis J, Artigas R et al. Pharmacokinetics of dextketoprofen trometamol in subjects with mild and moderate chronic renal insufficiency. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006d; 28 (Suppl. A): 21–8.
34. Vidal F, Martinez P, Montero A et al. Clinical trial to assess the analgesic efficacy and safety of LM-1158.TRIS (12.5 and 25 mg tid) versus ketoprofen (50 mg tid) and placebo after oral administration in patients with acute post-surgery pain. *Clin Trial Report* 1999.
35. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dextketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig* 2006; 26 (9): 517–28.
36. Zeilhofer HU, Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27 (9): 467–74.
37. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 387–437.