

Применение кеторолака для периперационного обезболивания

С.А. ДУБРОВ¹, П.В. ЖЕРЕБЦОВА²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев;

² Киевская городская клиническая больница №17/

Резюме

Застосування кеторолаку для периперационного знеболювання

С.А. Дубров, П.В. Жеребцова

У статті йдеться про застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у якості післяопераційних анальгетиків, зокрема кеторолаку – препарату піролоцтової кислоти, який за своєю анальгетичною дією практично не поступається опіоїдам. Вітчизняний препарат кеторолаку – Кетолонг-Дарниця – засіб із вираженою анальгезуючою, незначною протизапальною і жарознижуючою дією. Його важливою особливістю є наявність полімерної основи, що зумовлює помірне виділення активної речовини і забезпечення тривалого анальгетичного ефекту протягом 10–12 годин, що, в свою чергу забезпечує максимально стійку рівномірну анестезію. Тривала дія Кетолонгу дозволяє зменшити кратність введення на добу, що підвищує безпеку терапії та має фармакоекономічну вигоду.

Ключові слова: периперационна анестезія, нестероїдні протизапальні засоби, кеторолак

Summary

The use of Ketorolac for Perioperative Analgesia

S.A. Dubrov, P.V. Zhrebtsova

The article covers the issue of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as post-operative analgesics, specifically ketorolac - the pyro-acetic acid derivate with analgesic effect almost as strong as it is in opioids. Domestic generic ketorolac - Ketolong-Darnitsa - has a powerful analgesic, and mild antipyretic anti-inflammatory effects. Its important feature is the presence of polymer base, which leads to a slow release of active substance and prolonged analgesic effect that lasts for 10-12 hours, which in turn provides the most stable and steady anesthesia. Prolonged exposure of ketolong can reduce the frequency of per day injections, which increases the safety of the therapy, and ensures pharmacoeconomic benefits of the drug.

Key words: perioperative anesthesia, NSAIDs, ketorolac

Являясь симптомом острых и хронических заболеваний, боль создает ряд серьезных медицинских, социальных и экономических проблем. Так, в США экономический ущерб от нетрудоспособности населения в связи с острой и хронической болью составляет более 65 млрд долларов ежегодно [1].

В последние годы существенно возрос интерес к проблеме послеоперационной боли и методам борьбы с ней, что обусловлено появлением современных эффективных методов анальгезии и осознанием роли адекватного обезболивания в послеоперационной реабилитации пациентов, особенно высокой степени риска. Адекватная послеоперационная анальгезия является основным условием реализации программы активной послеоперационной реабилитации.

Известный специалист в области патофизиологии периперационного периода, датский хирург Н. Kehlet в своих работах подчеркивает необходимость разработки безопиоидных или практически безопиоидных методик послеоперационного обезболивания, которые способствуют ранней послеоперационной реабилитации пациентов [2].

В последние годы значительно участилось использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в качестве послеоперационных анальгетиков. Назначения НПВС рекомендуются ВОЗ в качестве «первого шага» послеоперационного обезболивания [3].

Применение фармакологических средств группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) как компонента общей анестезии приобретает исключительно важное значение. По масштабам и частоте применения НПВП занимают первое место в мире. Они являются самыми популярными препаратами среди населения при лечении боли, воспаления и гипертермии. Более 30 млн людей в мире применяют НПВП, причем в возрасте после 60 лет – более 40%. В условиях стационара получают НПВП более 20% больных [4].

Важно отметить, что, по мнению экспертов, широкое использование НПВС для послеоперационного обезболивания является одним из 15 наиболее значимых медицинских инноваций за последние 30 лет и стоит в одном ряду с внедрением лапароскопической хирургии [5].

В лечении послеоперационной боли НПВС являются препаратами патогенетической направленности (в отличие от опиоидных анальгетиков), поскольку хирургическое вмешательство всегда сопровождается воспалением травмированных тканей.

Неоднократно высказывались мысли о целесообразности превентивного введения НПВС с целью профилактики развития интенсивного послеоперационного болевого синдрома. С точки зрения патофизиологии острой боли оптимальным считается введение первой дозы НПВС за 15–20 минут до проведения кожного разреза (принцип предупреждающей анальгезии). Такая

методика позволяет существенно снизить интенсивность боли и потребность в послеоперационном назначении опиоидных анальгетиков [6, 7].

Как известно, НПВС являются мощными ингибиторами синтеза простагландинов за счет их воздействия на активность циклооксигеназы (ЦОГ). Сами по себе простагландины не являются значимыми медиаторами боли, однако они участвуют в процессе формирования гипералгезии за счет способности сенситивировать периферические ноцицепторы к действию различных медиаторов боли (брадикинина, гистамина и др.).

Воспалительная реакция периферических тканей на повреждение сопровождается индукцией синтеза ЦОГ-2 как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе (ЦНС), опосредованной повышением образования интерлейкина-1.

Простагландин E2 (ПГЕ2) образуется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов малого диаметра, вызывает вазодилатацию и способствует формированию гипералгезии. Тромбоксан A2 (ТКА2) синтезируется в тромбоцитах, способствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию.

В синтезе ПГЕ2 участвуют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, ТКА2 является исключительно продуктом ЦОГ-1. Установлено, что концентрация ПГЕ2 в тканях существенно возрастает по мере развития болевого синдрома [8].

Воспалительная реакция травмированных тканей стимулирует активность ЦОГ-2 и в задних рогах спинного мозга. Активация центральной ЦОГ-2 приводит к повышению продукции ПГЕ2 на спинальном уровне. Стимуляция ПГЕ2 простагландиновых рецепторов задних рогов спинного мозга усиливает открытие N-метил-D-аспартат (NMDA)-каналов глутаматом, что повышает возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга. ПГЕ2-рецепторы спинного мозга играют ключевую роль в механизмах формирования воспалительной гипералгезии.

Важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах центральной сенситизации, а следовательно – и в формировании хронической боли является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли препаратов группы НПВС (таблица).

Таблица. Классификация наиболее часто используемых нестероидных противовоспалительных средств

Группа	Препарат
Производные пиролуксусной кислоты	Кеторолак (торговое название – Кетолонг)
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Производные 2-пропионовой кислоты	Ибупрофен, кетопрофен

Кеторолак – один из препаратов пиролуксусной кислоты, который по своей анальгетической силе практически не уступает опиоидам. Это анальгетик короткого действия. В дозе 2 мг внутримышечно (в/м) кеторолак эквивалентен 1 мг морфина и 3–5 мг меперидина. Анальгезия наступает через 10–15 минут и длится примерно 6 часов. Время полувыведения кеторолака составляет 5–6 часов [9].

Первым отечественным препаратом, созданным на основе кеторолака трометамин, стал препарат Кетолонг-Дарница, разработанный фармацевтической фирмой Дарница. Кетолонг-Дарница – НПВП с выраженным анальгезирующим и незначительно выраженным противовоспалительным и жаропонижающим действием. Важным преимуществом препарата является его пролонгированное действие, обусловленное использованием высокомолекулярного полимерного носителя поливинилпирролидона. При инъекции препарата в мышечную ткань, содержащую меньшее количество свободной воды по сравнению с инъекционным раствором, происходит изменение соотношения концентрации лекарственного вещества и полимерного носителя, в результате чего в ограниченном объеме свободной ткани происходит образование трехмерной сетки полимерных цепей, которая ограничивает доступ кеторолака к мембранам и препятствует его быстрому всасыванию в кровь. Это ведет к медленному распределению активной субстанции между полимерным носителем (повидоном) и мышечной тканью, что обеспечивает более продолжительный анальгетический эффект.

Периферический механизм анальгезирующего действия препарата Кетолонг-Дарница обусловлен ингибированием синтеза простагландинов. Препарат не оказывает влияния на опиатные рецепторы, не являясь наркотическим анальгетиком, по силе действия приближается к последним, не вызывает развития привыкания и зависимости, не угнетает дыхательный центр, не оказывает негативного влияния на мочеиспускание и перистальтику кишечника.

Применение препарата способствует уменьшению выраженности воспалительных явлений в ране и раневого отека. Быстро поступает в системный кровоток при различных путях введения. Максимальная концентрация в сыворотке крови отмечается через 45–50 минут и при в/м введении составляет 30–90 мг/л.

С целью использования принципа предупреждающей анальгезии рекомендуют за 30 минут до оперативного вмешательства вместе с премедикацией внутримышечно вводить 30 мг Кетолонг-Дарница.

В послеоперационный период Кетолонг-Дарница для внутримышечного введения обеспечивает стабильный анальгетический эффект до 10–12 часов, в то время как время действия других препаратов кеторолака – до 6 часов.

Длительный период обезболивания (10–12 часов) обеспечивает эффективный непрерывный контроль над болью. Длительность действия непродолжительного кеторолака составляет 4–6 часов, что требует введения 3–4 раза в сутки, в результате чего зачастую превышает максимальную для кеторолака суточную дозу (90 мг) и повышается риск возникновения побочных явлений. Кетолонг-Дарница благодаря полимерной основе медленно высвобождается и действует 10–12 часов, что обеспечивает максимально стойкую равномерную анестезию и повышение безопасности терапии (за счет снижения риска возникновения побочных явлений, уменьшения кратности инъекций и суточной дозы).

Таким образом, Кетолонг-Дарница является мощным ненаркотическим анальгетиком с пролонгированным действием, обеспечивающим сильный и стабильный обезболивающий эффект до 10–12 часов. Это позволяет в случае оперативных вмеша-

тельств малого объема проводить рациональную анальгезию, не прибегая к назначению наркотических анальгетиков. При невозможности полного устранения болевого синдрома (как правило, при оперативных вмешательствах большого объема) применение препарата позволяет в среднем на 30–50% снизить дозу и/или длительность применения опиоидов [10].

При использовании ступенчатой терапии, что включает в себя использование инъекционной и таблетированной форм, длительность применения Кетолонга увеличивается до 7 суток [11].

Режим дозирования раствора Кетолонг-Дарница устанавливают индивидуально с учетом выраженности болевого синдрома. Взрослым обычно назначают по 30 мг в/м каждые 8–12 часов, в зависимости от продолжительности обезболивающего эффекта. Максимальная суточная доза Кетолонга-Дарница для взрослых составляет 90 мг. Пациентам в возрасте старше 65 лет рекомендовано назначать наиболее низкое значение диапазона дозирования, общая суточная доза у пожилых и истощенных пациентов не должна превышать 60 мг.

Длительное действие Кетолонга-Дарница позволяет уменьшить кратность введений препарата, что означает снижение риска возникновения побочных реакций (безопасность) и удешевление терапии (фармакоэкономическая выгода).

Таким образом, основными преимуществами препарата Кетолонг-Дарница по сравнению с другими кеторолаками являются:

- пролонгированное действие инъекций, обусловленное использованием высокомолекулярной полимерной основы – повидона (поливинилпирролидона);
- при в/м введении препарата Кетолонг-Дарница происходит медленное распределение активной субстанции между полимерным носителем (повидоном) и мышечной тканью, что обеспечивает более продолжительный анальгетический эффект;
- раствор Кетолонг-Дарница для внутримышечного введения обеспечивает стабильный анальгетический эффект до 10–12 часов, в то время как другие, непролонгированные препараты Кеторолака действуют менее 6 часов;
- длительный период обезболивания 10–12 часов обеспечивает эффективный непрерывный контроль над болью, что обуславливает максимально стойкую равномерную анестезию и повышение безопасности терапии (за счет снижения риска возникновения побочных явлений);
- длительное действие Кетолонга позволяет уменьшить кратность введений в сутки, что означает снижение риска возникновения побочных реакций (безопасность) и удешевление терапии (фармакоэкономическая выгода);
- две формы выпуска (ампулы и таблетки) дают возможность проведения ступенчатой терапии.

Показаниями для применения препарата Кетолонг-Дарница является болевой синдром средней и высокой интенсивности любого генеза:

- боль в послеоперационный период;
- посттравматический период (растяжения, переломы, вывихи);
- обезболивание хирургических манипуляций (перевязки, «малая» хирургия);
- симптоматическое лечение боли при арталгиях, радикулите, ревматических и онкологических заболеваниях.

Литература

1. Miller D.B. Clinical management of chronic TMD pain // *Funct. Orthod.* – 1998. – Vol. 15 (3). – P. 35–39.
2. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome – from here to where? // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2006. – Vol. 31. – P. 47–52.
3. Rummans T. Nonopioids agents for treatment of acute and subacute pain // *Mayo Clin. Proceed.* – 1994. – Vol. 80. – P. 481–490.
4. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии // *PMЖ.* – 2007. – Т. 15, №29. – С. 2206–2210.
5. Fuchs V., Sox H. Physician's views of the relative importance of thirty medical innovations // *Health Affairs.* – 2001. – Vol. 20. – P. 30–42.
6. Осипова Н.А., Петрова В.В., Береснев В.А. и др. Профилактическая анальгезия – новое направление в анестезиологии. Рождение и развитие идеи в работах МНИОИ им. П.А. Герцена // *Анест. и реаниматол.* – 1999. – Vol. 6. – P. 13–18.
7. Овечкин А.М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома. Патогенетические основы и клиническое применение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2000.
8. Gordon S., Brahim J., Rowan J. Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72. – P. 175–183.
9. Молчанов И.В., Буров Н.В., Пулина Н.Н., Черкавский О.Н. Практические аспекты послеоперационной анальгезии // *Клин. практика.* – 2012. – №1. – С. 65–73.
10. Кетолонг-Дарница: мощный ненаркотический анальгетик пролонгированного действия // *Аптека.* – 2001. – №283 (12).
11. Новицкая-Усенко Л.В., Кетолонг-Дарница: опыт клинической практики. Науч.-практ. пособие. – Днепрпетровск–Киев, 2002. – 59 с.