

Ефективність та безпечність використання із больовим синдромом гінекологічного

Біль належить до найбільш частих скарг, з якими мають справу лікарі різних спеціальностей у своїй повсякденній практиці. За даними ВООЗ, у розвинених країнах світу біль за масштабами свого поширення цілком співставний з пандемією.

Гострий та хронічний біль слід розглядати як найактуальнішу проблему охорони здоров'я. Щороку реєструють близько 64 млн людей, які страждають від болю, пов'язаного з травмою, а ще 20 млн – від болю, зумовленого хірургічними маніпуляціями, причому у багатьох з них спостерігається неконтрольований післяопераційний біль (Jасох А., 1992). Біль – суб'єктивне відчуття, яке хворому нерідко буває важко описати. Проблема ще більше ускладнюється широкою індивідуальною варіабельністю відчуттів. Навіть у одного й того самого пацієнта реакція на больовий подразник може перебувати в широкому діапазоні залежно від ситуації. Значення, яким хворий наділяє біль, може суттєво впливати на ступінь страждання, яке він викликає, та його переносимість (Парфенов В.А., 2009).

Гострий біль – необхідний біологічний пристосовний сигнал (у разі наявності больового досвіду), який, що починається або вже відбувся при можливому пошкодженні. Розвиток гострого болю пов'язаний, як правило, з певними больовими подразненнями поверхневих або глибоких тканин і внутрішніх органів або порушенням функції непосмугованої мускулатури внутрішніх органів без пошкодження тканин. Тривалість гострого болю обмежується часом відновлення пошкоджених тканин або тривалістю дисфункції непосмугованої мускулатури. Неврологічними причинами гострого болю можуть бути травматичні, інфекційні, дисметаболичні, запальні та інші пошкодження периферичної і центральної нервової системи, мозкових оболонок, нетривалі невральні або м'язові синдроми (Лысенко Г., 2005).

Гострий біль поділяють на поверхневий, глибокий, вісцеральний та іррадіюючий. Ці види гострого болю розрізняються за суб'єктивними відчуттями, локалізацією, патогенезом і причинами виникнення (Павлова З.В., 2007).

Хронічний біль у клінічній практиці – значно актуальніший стан. Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає його як «...біль, який триває довше нормального періоду загоєння» (цей стан може тривати від кількох тижнів до понад шести місяців). До хронічного болю можна віднести і больові стани, що повторюються (невралгії, головний біль різного генезу тощо). Однак головне полягає не стільки в тимчасових відмінностях, скільки в нейрофізіологічних, психологічних і клінічних особливостях, що якісно розрізняються. Справа в тому, що гострий біль – це завжди симптом, а хронічний біль може ставати, по суті, самостійною хворобою. Зрозуміло, що і терапевтична тактика при усуненні гострого або ж хронічного болю має істотні відмінності. Хронічний біль у своїй патофізіологічній основі має патологічний процес у соматичній сфері і/або первинну чи вторинну дисфункцію периферичної або центральної нервової системи; крім того, він також може бути викликаний психологічними чинниками (Мамчур В.Й., 2007).

Що стосується жінок, то для них найбільш актуальним є **хронічний тазовий больовий синдром (ХТБС)**, який є досить поширеною проблемою в розвинених країнах. В останньому дослідженні, проведеному в США, яке включало 5263 жінки працездатного віку (від 18 до 50 років), у 14,7% спостерігався хронічний тазовий біль. 50% із них скаржилися на тимчасову непрацездатність і 45% – на зниження продуктивності праці. У США 10% звернень до гінеколога пов'язані з ХТБС. Вартість лікування пацієнтів з ХТБС у США становить 881,5 млн доларів на рік. За даними D. Nough, W. Pawlina, в 1996 році у США близько 12,5 млн жінок звернулися за медичною допомогою зі скаргами на хронічний біль у ділянці таза.

Причинами цього больового синдрому можуть бути різні запальні процеси в органах малого таза, постзапальні або післяопераційні спайкові процеси, судинна патологія, травматичні пошкодження в ділянці малого таза, вертеброгенні причини. Однак існує велика група пацієнтів з болями в ано-куприковій ділянці, промежині, статевих органах, у яких не вдається виявити причину болю (інфекційно-запальна, вісцеральна або інша). З огляду на те що хронічний біль у ділянці малого таза за впливом на психічну сферу пацієнта співставний з інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, виразковим колітом і перевершує зубний і вушний біль, це є великою проблемою. Майже у 20% хворих цієї групи в анамнезі спостерігалися суїцидальні спроби або думки (Heinberg L.J., Fisher B.J., Wesselmann U., 2004).

Слід особливо наголосити, що 12% гістеректомій у США, за даними Національного інституту здоров'я, виконуються у зв'язку з больовим синдромом у ділянці малого таза, у 25% з них оперативне втручання не забезпечує купірування больового синдрому.

Незважаючи на доведеність важливої ролі нейрогенного і міофасціального механізмів у розвитку ХТБС, до цього часу не розроблено єдиного діагностичного алгоритму для ХТБС, викликаного захворюваннями процесами. Крім того, не існує єдиного підходу до знеболювальної фармакотерапії ХТБС.

Під час розробки плану фармакотерапії болю слід виходити з кількох ключових принципів:

- принцип індивідуального підходу (доза, спосіб введення, лікарську форму необхідно призначати індивідуально з урахуванням інтенсивності болю й контролю прояву можливих побічних ефектів);
 - принцип «сходів», або ступеневе знеболювання (якщо ефективність препарату знижується, то слід переходити до призначення більш сильного анальгетика);
 - принцип своєчасності введення (інтервал між введеннями лікарських засобів необхідно визначати відповідно до ступеня тяжкості болю і фармакокінетичних особливостей дії препарату та його лікарської форми; препарат слід вводити регулярно для того, щоб запобігти появі болю, а не усувати його після виникнення);
 - принцип адекватного способу введення (перевагу слід надавати пероральному прийому препарату (Нефьодов А.А., 2012; Павленко С.С., 2008).
- Існують такі правила призначення анальгетиків (Барінов А.Н., 2008):**
- слід уникати одночасного використання декількох препаратів, що належать до однієї групи;
 - у разі відсутності терапевтичного ефекту від застосування будь-якого анальгетика необхідно збільшити його дозу або перейти до використання більш сильного засобу;

- іноді для посилення анальгетичного ефекту застосовують комбінацію наркотичних та ненаркотичних анальгетичних препаратів;

- не слід призначати хворим, які страждають на хронічний біль, препарати «на вимогу», оскільки такий підхід пов'язаний з необхідністю використання значної кількості лікарських засобів і має негативний психологічний ефект;

- під час лікування анальгетиками слід одночасно приділяти увагу попередженню розвитку й терапії можливих побічних проявів обраних препаратів.

Терапія болю ґрунтується на застосуванні чотирьох основних класів препаратів: опіатів, НПЗП, протистих і комбінованих анальгетиків (Зайцева О.В., 2007). Для усунення вираженого больового синдрому використовують опіатні анальгетики: морфіну гідрохлорид, бупренорфін, буторфанол, меперидин, налбуфін та ін. Для консервативного лікування больових синдромів широко застосовують трамадол. Препарат належить до категорії неселективних агоністів опіоїдних μ -, κ - і δ -рецепторів у ЦНС з найбільшою спорідненістю до μ -рецепторів, проте слабшою, ніж у морфіну. Тому в дозах, що рекомендуються в інструкції, препарат не призводить до пригнічення дихання і кровообігу, порушення моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і сечовивідних шляхів, а при тривалому використанні не викликає пригнічення дихання, кровообігу і не призводить до розвитку лікарської залеж-

ності. Крім того, трамадол посилює процеси зворотного захоплення норадреналіну і активує вивільнення серотоніну, завдяки чому порушується передача больових імпульсів у драглисту субстанцію спинного мозку. Згідно з критеріями ВООЗ про триступінчасту терапію болю препарат знаходиться на другому ступені і є особливо ефективним для усунення помірного і сильного болю різного генезу (у т.ч. при злоякісних пухлинах, гострому інфаркті міокарда, невралгіях, травмах).

Для лікування хронічних больових синдромів у якості препаратів першого ряду застосовують трициклічні антидепресанти, серед яких найбільшого поширення набув неселективний інгібітор зворотного захоплення моноамінів амітриптилін. Препаратами наступного ряду є антиконвульсанти, ГАМК-агоністи: похідні вальпроєвої кислоти, габапентин, ламотриджин тощо (Барінов А.Н., 2008). Використання анксиолітиків – похідних фенатіозину потенціуює дію опіатів; бензодіазепіни сприяють міорелаксації (Воробьева О.В., 2007; Пахомова И.Г., 2009).

Нестероїдні протизапальні засоби – одна з найчастіше застосовуваних груп лікарських препаратів. Популярність НПЗП пояснюється тим, що вони мають протизапальний, анальгетичний і жарознижувальний ефект (табл.) (Осипова Н.А., 2006; Насонов Е.Л., 2002).

Незважаючи на багаторічний досвід використання НПЗП, під час індивідуального підбору препарату лікар зазнає певних труднощів, пов'язаних як з широким асортиментом лікарських засобів, так і з істотним коливанням ефективності одного й того самого препарату в окремих пацієнтів зі схожою формою захворювання (Дзяк Г.В., 1999; Мамчур В.Й., 2012). Проте одним з головних орієнтирів у виборі оптимального НПЗП є індивідуальна інтенсивність больових відчуттів і прогнозована тривалість застосування НПЗП (Макаренко О.В., 2006; Лила А.М., 2009;

Таблиця. Класифікація НПЗП (Насонов Е.Л. і співавт., 2000; з доповненнями)

I. Похідні кислот: 1. Арилкарбонові кислоти A. Саліцилова кислота: <ul style="list-style-type: none"> • аспірін • дифлунісал • трисаліцилат • бенорилат • саліцилат натрію 	Б. Антранілова кислота (фенамат): <ul style="list-style-type: none"> • флуфенамова кислота • мефенамова кислота • меклофенамова кислота • ніфлумова кислота
2. Ариалканові кислоти A. Арилоцтова кислота: <ul style="list-style-type: none"> • диклофенак • фенклофенак • алклофенак • фентіазак 	Б. Арилпропіонова кислота: <ul style="list-style-type: none"> • ібупрофен • флурбіпрофен • кетопрофен • напроксен • оксaproзин • фенпрофен • фенбуфен • супрофен • індопрофен • тіапрофенова кислота • беноксапрофен • пірпрофен
В. Гетероарилоцтова кислота: <ul style="list-style-type: none"> • толметин • зомепірак • клоперак • кеторолак триметамол 	Г. Індол/інденоцтові кислоти: <ul style="list-style-type: none"> • індометацин • суліндак • етодолак • ацетеметацин
Енолікова кислота A. Піразолідиндіони: <ul style="list-style-type: none"> • фенілбутозон • оксифенілбутозон • азапропазон • фенпразон 	Б. Оксиками: <ul style="list-style-type: none"> • піроксикам • ізоксикам • судоксикам • теноксикам • мелоксикам Коксиди <ul style="list-style-type: none"> • целекоксид • рофекоксид • парекоксид • вальдекоксид

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Кетопрофену у пацієнтів походження

Нефьодов О.О., 2011). Порівняльні дослідження ефективності НПЗП досить численні (Beaulieu A., 2008; Dimmen S., 2009; Sanna V., 2009; Beiche F., 2006). Проте у зв'язку з дозозалежністю ефектів НПЗП, застосуванням їх на різних клінічних моделях, відсутністю єдиного стандарту оцінки ефективності завдання ранжирування НПЗП за вираженістю анагетичного ефекту вкрай складне. Загалом для більшості препаратів цього класу простежується тенденція до переважання протизапального ефекту при призначенні високих доз і анагетичного – у разі прийому низьких (Wallace J.L., 1999; Dimmen S., 2009).

Неселективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ-1 + ЦОГ-2 + ЦОГ-3) неоднаково впливають на ці типи ферменту. ЦОГ-1 більшою мірою пригнічують ацетилсаліцилова кислота, індометацин, меншою – ібупрофен, піроксикам і мефенамова кислота. Приблизно однаково інгібують обидва типи циклооксигенази диклофенак натрію, кетопрофен і напроксен. Очевидно, що чим більшим є інгібування ЦОГ-1, тим частіше виникають побічні явища (виразка слизової оболонки шлунка і кровотечі; несприятливий вплив на функцію нирок: зменшується клубочкова фільтрація, знижується екскреція іонів натрію і води) (Рябкова А., 2004; Hippisley-Cox J., 2007).

Впроваджені в клінічну практику в останні роки селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, рофекоксиб, целекоксиб, етодолак, німесулід, еторікоксиб) демонструють високу безпеку. При загальній позитивній оцінці ефективності селективних НПЗП більшість дослідників не можуть відповісти на питання: чи кращі вони, ніж традиційні НПЗП? За даними деяких клінічних і експериментальних досліджень, ці препарати менш ефективні, ніж звичайні НПЗП, за даними інших – їх ефективність співставна (Nohse K., 2009; Harris R., 2007; Насонова В.А., 2002).

НПЗП, які найчастіше і найбільш тривало використовуються в клініці, з певною частотою ймовірності можуть бути ранжирувані на підставі аналітичних узагальнень різних досліджень, опосередковано пов'язаних один з одним за окремими препаратами. Вважається, що найбільш високу анагетичну активність після кеторолаку мають похідні пропіонової кислоти (флурбіпрофен, ібупрофен, кетопрофен, напроксен) (Mamchur V.I., 2011). У свою чергу, серед похідних пропіонової кислоти за анагетичною активністю лідирує кетопрофен (Зарецька І., 2007; Кукушкин М.Л., 2004). **Високий анагетичний ефект кетопрофену зумовлений здатністю швидко проникати через гематоенцефалічний бар'єр завдяки високій жиророзчинності, селективно блокувати вироблення субстанції Р (Воробьева О.В., 2003; Насонов Е.Л., 1996; World Congress on pain, 2002).**

За даними клінічних та експериментальних досліджень, застосування НПЗП (у тому числі кетопрофену) після хірургічних операцій дозволяє знизити інтенсивність болю і зменшити потребу в опіоїдних анагетиках на 25-70% (Осипова Н.А., 2001). Це послужило підставою для розробки концепції так званої збалансованої анагезії, заснованої на використанні опіоїдів та НПЗП (Kehler H., Dahl J.B., 1993). **Кетопрофен характери-**

зується швидким і потужним анагетичним ефектом, співставним з опіоїдним, у зв'язку з чим виправдані є його застосування в хірургічній практиці при підготовці до операції і в післяопераційний період.

Запалення є невід'ємною складовою будь-якого патологічного процесу, що розвивається в організмі людини. Патогенез найсерйозніших захворювань людини (прогресування атеросклерозу, пухлинний ріст, деструкція тканин суглоба при хронічній ревматологічній патології тощо) тісно пов'язаний з локальною і системною запальною реакцією, що супроводжується викидом біологічно активних речовин, активацією імункомпетентних клітин і проліферацією мезенхімальної тканини (Насонов Е.Л., 2000; Чичасова Н.В., 2006).

Значення протизапальних властивостей НПЗП у зменшенні болю зумовлене також і власне механічними чинниками. Із зменшення набряку, інфільтрації тканин знижується тиск на рецепторні закінчення, що сприяє послабленню больових відчуттів (Schweitzer A., 2009; Насонов Е.Л., 2002). **За протизапальними властивостями ненаркотичні анагетичні можна розташувати в ряду: диклофенак натрію → індометацин = кетопрофен = ібупрофен → напроксен = мелоксикам = целекоксиб = німесулід → ацетилсаліцилова кислота.**

В акушерстві та гінекології НПЗП застосовують у терапії дисменореї, післяпологового та післяопераційного болю.

На сьогодні більшість дослідників пов'язують виникнення первинної дисменореї з високим рівнем простагландинів у менструальному ендометрії. Основним принципом лікування первинної дисменореї є терапія, спрямована на нормалізацію менструального циклу і зниження рівня простагландинів. НПЗП (у тому числі кетопрофен) поряд з оральними контрацептивами є основними

засобами лікування первинної дисменореї (Тихомиров А.Л., 2003).

За даними М. Potarij і співавт. (1993), введення кетопрофену (200 мг/добу внутрішньовенно) дозволяє на 40% знизити потребу в опіоїдах після операції кесаревого розтину.

Патогенетично виправдані у терапії хворих з первинною дисменореєю є призначення НПЗП. Особливо вони показані у молодих жінок, які не бажають використовувати пероральні протизапальні засоби для лікування первинної дисменореї, і в тих випадках, коли ці препарати протипоказані.

Найбільш поширеними препаратами цієї групи є індометацин, мефенамова кислота, кетопрофен, напроксен та ін. (Межевитинова Е.А., 2000; Уварова Е.В., 2005; Marjoribanks J., Proctor M.L., 2003; Rapkin A.J., 1995). Побічні ефекти лікарських засобів пов'язані переважно з ШКТ. Блокуючи синтез простагландинів, препарати діють на основний механізм виникнення болю. Ці препарати самі чинять анагетичну дію, і доцільність їх застосування протягом перших 48-72 год після початку менструації визначається тим, що, як показали дослідники, простагландини виділяються в менструальну рідину в максимальних кількостях у перші 48 год менструації. Зазвичай ці засоби призначають перорально з першого дня менструального циклу до повного припинення болю. **Ефективність НПЗП становить 77-80%. Загальноприйнятим є застосування цих препаратів за 2-3 дні до появи симптомів (профілактична схема) або при виникненні болю (симптоматична схема).** Тривалість прийому препарату з метою лікування дисменореї зазвичай не перевищує 7 днів.

Результати клінічних досліджень свідчать про хорошу переносимість кетопрофену як при короткочасному, так і тривалому використанні.

Під час аналізу результатів застосування кетопрофену (200 мг/добу протягом 1 міс) у 19 800 хворих відмінну переносимість препарату було зареєстровано в 60,8% випадків, а погану – тільки у 5,1% пацієнтів. Загалом побічні ефекти спостерігалися в 15,3% випадків, але переривання лікування знадобилося тільки у 4,5% хворих. **Заслужує на увагу те, що загальна частота побічних ефектів у осіб похилого віку була така сама, як і у пацієнтів молодого віку.**

Згідно з результатами багатоцентрового дослідження ефективності та безпеки кетопрофену у 823 хворих протягом року, до кінця дослідження 63,3% пацієнтів продовжували приймати препарат. При цьому ураження ШКТ спостерігалися тільки у 1,7% хворих, тобто їх частота була нижчою, ніж на тлі прийому інших неселективних НПЗП (2-4%). У жодного пацієнта не зареєстровано інших тяжких побічних ефектів, що характерні для НПЗП (гепатит, порушення кровотворення, синдром Лайелла, синдром Стівенса-Джонсона), або летальних наслідків (Schattenkirchner M., 1991).

Зовсім недавно було показано, що у хворих з анкілозним спондилітом частота симптоматичних побічних ефектів на тлі терапії кетопрофеном така сама, як і при лікуванні селективним інгібітором ЦОГ-2 целекоксиком (Dougados M., 2006). За даними російських дослідників (Чичасова Н.В. і співавт., 2004), отриманими за період спостереження з 1994 по 2003 рік, частота виразкоутворення при терапії кетопрофеном співставна з такою на тлі лікування целекоксиком і значно нижча, ніж при застосуванні інших неселективних НПЗП.

Безпеку використання кетопрофену вивчали у великих європейських мультицентрових дослідженнях: два з них виконано в Німеччині (12 509 і 41 116 пацієнтів) і одне – у Франції (10 699 хворих). Зазначено, що **при застосуванні супозиторіїв частота серйозних небажаних явищ з боку ШКТ становила 0,09%, а при використанні капсул – 0,07% (Avouac B. і співавт., 1988).**

Безпека кетопрофену підтверджується даними Комітету з контролю за безпекою препаратів у Великій Британії (1986) і в США (1997).

Поряд з цим отримано численні дані мультицентрових досліджень, що підтверджують високу безпеку кетопрофену, у тому числі при тривалому застосуванні у літніх хворих.

Таким чином, за останні десятиліття накопичено величезний досвід застосування кетопрофену, який завдяки своїм унікальним властивостям і здатності чинити центральний анагетичний ефект є більш ефективним безпечним і протизапальним засобом, ніж багато інших НПЗП.

3-16-KET-PEU-0614



Кетонал®

кетопрофен

ПОТУЖНИЙ АНАЛЬГЕТИК З НИЗЬКИМ РИЗИКОМ УСКЛАДНЕНЬ!

ВИРОБНИК
lek
a Sandoz company

За перемогу над болем!

* Legard E. Acetofenac in the management of inflammatory pain, Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (6): 1347-57

3-16-KET-PEU-0614
Відпускається за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції галбо відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою: телефон: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, (044) 495-28-66 www.sandoz.ua
PP UA/8325/03/02, UA/8325/01/01, UA/8325/03/01, UA/8325/04/01, UA/8325/06/01, PP UA/8325/02/01

SANDOZ
a Novartis company