

Современные возможности концепции эффективного обезболивания

Важнейшим классом лекарственных средств для купирования острой и контроля хронической боли в терапевтической практике считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одним из наиболее часто применяемых в широкой клинической практике стал препарат кетопрофен, присутствующий на мировом фармацевтическом рынке уже длительный срок. В чем же уникальность кетопрофена, обеспечившая солидный стаж успешной обезболивающей терапии и армию благодарных врачей и пациентов?



В.И. Мамчур

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины представлено примерно 20 различных НПВП (имеются в виду международные непатентованные наименования, т.е. действующие вещества); что касается конкретных коммерческих названий препаратов, то их на порядок больше. Перед каждым практикующим врачом рано или поздно встает вопрос выбора «безупречного» НПВП, и ответить на него чаще всего не так просто, поскольку любой такой препарат помимо явных преимуществ по тому или иному признаку, скорее всего, будет обладать и существенными недостатками.

Краеугольным камнем анальгезии с использованием НПВП является вопрос безопасности, а именно — риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Общеизвестно, что все НПВП являются ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ)-2, однако, кроме этого свойства, они могут угнетать близкий по структуре фермент ЦОГ-1, необходимый для поддержания защитного потенциала слизистой оболочки ЖКТ. Селективность в отношении ЦОГ-2, предопределяющая минимальную вероятность возникновения осложнений со стороны ЖКТ, служит гранью, разделяющей НПВП на 2 группы: традиционные, или неселективные (н-НПВП), и селективные (с-НПВП).

Выбор, казалось бы, очевиден, однако, как со временем выяснилось, «и на солнце бывают пятна»: селективная блокада ЦОГ-2 сопряжена с нарушением баланса факторов, влияющих на свертывание крови, — тромбосана A_2 и простаглицина, что определяет протромботический эффект. Для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы это чревато повышением риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта и др. Кроме того, абсолютная безопасность с-НПВП в отношении ЖКТ оказалась отнюдь не абсолютной, так как под понятием «селективность» в данном контексте подразумевают не полное исключение воздействия на ЦОГ-1, а лишь относительное преобладание влияния на ЦОГ-2. Иными словами, при повышении дозировки или в случае одновременного применения ≥ 2 НПВП основное преимущество с-НПВП полностью нивелируется. Вследствие этих недостатков селективных средств традиционные н-НПВП, в том числе кетопрофен (Кетонал®), чья эффективность была проверена временем, сохраняют актуальность в повседневной клинической практике при необходимости купирования болевого синдрома различной локализации и выраженности.

Кетопрофен впервые появился в аптечной сети западноевропейских стран в 1971 г. и достаточно быстро завоевал репутацию эффективного и надежного анальгетика. Высокий обезболивающий потенциал кетопрофена (Кетонала) объясняют особенностями его молекулы. Липофильность и относительно небольшие размеры кетопрофена позволяют ему легко проникать в очаги воспаления (например, в синовиальную полость при артрите), создавая там высокую концентрацию действующего вещества. Центральный механизм его анальгетического действия заключается в блокировании передачи болевого сигнала на уровне задних рогов спинного мозга.

Кетопрофен — это химическая смесь R- и S-изомеров. Одно время считалось, что анальгезирующим эффектом обладает только правовращающий S-изомер, тогда как левовращающий изомер — просто бесполезный компонент, который можно устранить без последствий для эффективности средства. Однако в последующем в ходе крупных исследований было установлено, что R-изомер усиливает обезболивающее действие S-изомера.

Доказано, что фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин (IL)-8 индуцируют боль посредством

ЦОГ-независимых механизмов. В исследовании P. Ghezzi и соавт. (1998) была изучена способность левовращающего и правовращающего изомеров кетопрофена модулировать уровень провоспалительных цитокинов. В результате S-изомер эффективно уменьшал отек, вызываемый введением каррагинана, но при этом усиливал выделение провоспалительных цитокинов TNF и IL-1. Усиление продукции последних, как известно, способно ослаблять обезболивающий эффект S-кетопрофена и повышать риск повреждения слизистой оболочки желудка. В то же время R-изомер не провоцирует синтез провоспалительных цитокинов и усиливает противовоспалительную активность рацемата.

О том, что левовращающий стереоизомер кетопрофена имеет собственную анальгезирующую активность, свидетельствуют и результаты двойного слепого рандомизированного исследования с участием 177 пациентов. В нем сравнивались анальгетическая эффективность и безопасность R-кетопрофена (25 мг), R-кетопрофена (100 мг), парацетамола (1000 мг) и плацебо — при их однократном пероральном применении в случае умеренной или выраженной боли, возникшей после удаления третьих моляров. И R-кетопрофен в дозе 100 мг, и парацетамол в дозе 1000 мг по всем показателям анальгезирующей активности статистически значимо превысили плацебо. Результативность приема R-кетопрофена (100 мг) и парацетамола (1000 мг) были статистически сопоставима (за исключением более быстрого достижения анальгетического эффекта у последнего; Cooper S.A., 1998). Таким образом, оба изомера кетопрофена вносят вклад в эффективность препарата.

Но одинаков ли профиль безопасности у этих изомеров? В проведенном Т.Р. Jergusi (1998) рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 72 здоровых добровольцев сравнивалось влияние некоторых НПВП на состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Интересно, что по результатам гастродуоденоскопии обследования S-кетопрофен, использовавшийся в той же дозе, что и рацемическая смесь кетопрофена (100 мг 2 р/день), чаще вызывал кровоизлияния и эрозии в гастродуоденальной зоне (различия статистически значимы). Полученные результаты позволяют предположить, что повышенный риск повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, установленный для рацемической смеси кетопрофена, обусловлен именно S-изомером — декскетопрофеном.

Систематический обзор исследований с кетопрофеном и декскетопрофеном, проведенный экспертами Кокрановского сотрудничества в 2009 г., выявил преимущество рацемического препарата в отношении такого важного показателя, как NNT (number need to treat). Парадоксально, но объяснение этим результатам было получено еще в 1990-х годах в исследованиях, в которых было показано, что R-энантиомер (левокетопрофен) является не «балластом», а фармакологически активным компонентом рацемического препарата, обладающим собственным мощным обезболивающим действием и при этом не вызывающим нежелательного повышения уровней других, не связанных с ЦОГ, провоспалительных цитокинов (например, TNF). Поскольку в случае с кетопрофеном попытка отделить «хороший» энантиомер от «плохого» не принесла ожидаемых результатов, очевидно, что этот эффективный обезболивающий препарат обладает значительно более сложными механизмами действия, которые еще предстоит раскрыть.

В отличие от декскетопрофена, рекомендованного в качестве краткосрочной терапии, Кетонал® (смесь S- и R-изомеров) реже вызывает НПВП-гастропатии, благодаря

чему может использоваться более длительно. Кетопрофен также назначается как средство для ургентного обезболивания. В 2009 г. были опубликованы данные метаанализа Cochrane, оценивающего результаты однократного приема кетопрофена в дозе 25-100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом для анализа послужили данные 14 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1488 пациентов (из них 968 больных получали кетопрофен, 520 — плацебо), где основным критерием оценки было снижение боли более чем на 50% на срок от 4 до 6 ч. Показатель NNT составил 2,4-3,3, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности препарата.

Работа S. Karvonen и соавт. также является примером успешного применения кетопрофена в хирургической практике. Кетопрофен в дозе 300 мг/сут был использован у 60 больных, перенесших ортопедические вмешательства. Группу контроля составили пациенты, получавшие плацебо или парацетамол в дозе 4 г/сутки. Критерием эффективности, кроме снижения выраженности боли, была оценка опиоидсберегающего действия, которое определялось при сравнении необходимой для стойкой анальгезии дозы фентанила. Этот эффект был отмечен лишь в группе кетопрофена: средняя доза фентанила оказалась меньше по сравнению с таковой на 22% в группе плацебо и на 28% — в группе парацетамола. Кетопрофен при внутривенном введении в стандартных дозировках не уступает по эффективности морфину, на фоне использования указанного НПВП снижается потребность в фentanile после протезирования суставов.

Наряду с быстрым анальгезирующим действием кетопрофен обеспечивает длительный контроль боли. Убедительная демонстрация этого преимущества препарата — работа I. Jokhio и соавт. Проводилось сравнение кетопрофена и диклофенака у 180 пациентов с выраженной болью вследствие травмы или острой воспалительной патологии мягких тканей ревматической природы. При этом была использована т.н. ступенчатая терапия: в первый день НПВП применяли в виде в/м инъекций, а затем перорально. 50% больных (1-я группа) получили 2 инъекции кетопрофена по 100 мг, а затем принимали его по 100 мг 2 р/день. Больным 2-й группы дважды внутримышечно ввели диклофенак по 75 мг, в дальнейшем препарат использовался по 50 мг 3 р/день внутрь. Курс лечения составил 2 нед. К концу периода наблюдения кетопрофен демонстрировал лучшие результаты в сравнении с диклофенаком. При этом 72% больных, получавших кетопрофен, оценили его переносимость как хорошую или отличную, в то время как диклофенаку такую оценку дали лишь 50% пациентов.

На украинском рынке кетопрофен представлен препаратом Кетонал® (Sandoz). Стоит отметить, что Кетонал® — единственный препарат кетопрофена для парентерального введения. Он представлен во многих лекарственных формах, что обеспечивает высокий уровень комфорта применения у разных категорий пациентов и в разных клинических ситуациях. Кетопрофен (Кетонал®) выпускается в ампулах (100 мг), капсулах (50 мг), капсулах ДУО (150 мг), таблетках (форте (100 мг) и ретард (150 мг), в форме свечей (100 мг), в виде крема (тубы по 30 г).

Кетонал® (Sandoz) — универсальный анальгетик, который с успехом используется как для купирования острой, так и для длительного контроля хронической боли. Наличие в арсенале врача разных лекарственных форм данного препарата облегчает выбор стратегии обезболивающей терапии и обеспечивает удобство применения в любой клинической ситуации.

Кетонал®

(кетопрофен = R+S ізомер)

ПОТУЖНИЙ АНАЛЬГЕТИК

З НИЗЬКИМ РИЗИКОМ УСКЛАДНЕНЬ ТА МОЖЛИВІСТЮ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ 1,2,3



можливо використовувати більше 2 днів, що забезпечує необхідну тривалість курсу знеболення 2



Коротка інструкція до застосування препарату КЕТОНАЛ® 5% Крем

Склад: діюча речовина: кетопрофен; 1 г крему містить кетопрофену 50 мг. Лікарська форма. Крем. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються місцево при суглобовому і м'язовому болю. Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. Показання. Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. Термін придатності. 5 років.

Коротка інструкція до застосування препарату КЕТОНАЛ® ДУО Капсули тверді

Склад: діюча речовина: кетопрофен; 1 капсула містить кетопрофену 150 мг. Лікарська форма. Капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Кетопрофен. Код АТХ M01A E03. Показання. Захворювання суглобів: ревматоїдний артрит; серонегативні спондилоартрити (анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; позасуглобовий ревматизм (тендиніт, бурсит, капсуліт плечового суглоба). Больовий синдром: люмбаго, посттравматичний біль, післяопераційний біль, болі при метастазах пухлин у кістки, альгодисменорея. Термін придатності. 3 роки.

Коротка інструкція до застосування препарату КЕТОНАЛ® 2,5 % Гель

Склад: діюча речовина: кетопрофен; 1 г гелю містить кетопрофену 25 мг. Лікарська форма. Гель. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються місцево при суглобовому і м'язовому болю. Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. Показання. Біль у м'язах і суглобах, спричинений травмами або uszkodженнями. Тендовагініти. Термін придатності. 3 роки.

Коротка інструкція до застосування препарату КЕТОНАЛ® Розчин для ін'єкцій

Діюча речовина: кетопрофен; 2 мл розчину містить кетопрофену 100 мг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. M01A E03. Показання. Захворювання суглобів: ревматоїдний артрит; серонегативні спондилоартрити (анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; позасуглобовий ревматизм (тендиніт, бурсит, капсуліт плечового суглоба). Больовий синдром: люмбаго, посттравматичний біль у суглобах, м'язах; післяопераційний біль; болі при метастазах пухлин у кістки; альгодисменорея. Термін придатності. 3 роки.

Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. див. повну інструкцію до медичного застосування препаратів. Діти. Дітям препарат не застосовують КЕТОНАЛ® у формі крему та КЕТОНАЛ® ДУО. Препарат КЕТОНАЛ® у формі гелю не застосовують дітям віком до 15 років. Категорія відпуску. За рецептом.

1. 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 Oct 7; (4):CD007355. www.cochrane.org

2. Інструкція для медичного застосування Кетонал®.

3. García Rodríguez L.A., 1998.

Відпускається за рецептом.

Для більш детальної інформації щодо препарату, а також для повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу звертайтеся до представника заявника за адресою або телефоном: вул. Амосова 12, м. Київ, 03680, тел. +380 (44) 495-28-66. www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

РП № UA/8325/07/01, UA/8325/03/02, UA/8325/05/01, UA/8325/01/01, видане МОЗ України 20.11.2014, 04.11.2015, 06.07.2011, 30.03.2015, терміном на 5 років.

3-03-KET-PEЦ-0416

 **SANDOZ**
a Novartis company