

Современные возможности послеоперационного обезболивания: в фокусе — кеторолак

Острая послеоперационная боль и по сей день остается нерешенной проблемой даже для систем здравоохранения экономически развитых стран. Например, в США, по данным эпидемиологических исследований, адекватный контроль послеоперационной боли достигается менее чем у 30% пациентов. И хотя в Украине подобных исследований не проводили, можно предположить, что в нашей стране ситуация еще хуже. В то же время известно, что сохраняющаяся в послеоперационном периоде боль не только вызывает негативные ощущения и переживания пациента, но и ассоциируется с повышением риска послеоперационных осложнений, хронизации болевого синдрома, увеличением длительности госпитализации и т.д. Можно ли повысить эффективность обезболивания и благодаря этому улучшить исходы оперативных вмешательств? Об основных принципах и современных возможностях периоперационной анальгезии рассказал заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Юрьевич Кобеляцкий.

— Эпидемиологические исследования показывают, что контроль послеоперационной боли оказывается достаточно сложной задачей в реальной клинической практике. Так, по данным Apfelbaum и соавт. (2003), более 80% пациентов испытывают боль после операции, причем около 40% — сильную или непереносимую боль. К сожалению, в последние десятилетия, несмотря на достижения фармацевтической индустрии, ситуация не только не улучшается, но и демонстрирует четкую тенденцию к ухудшению. Если в 1995 г. непереносимую боль регистрировали у 8% пациентов в послеоперационном периоде (Warfield и Kahn, 1995), то в 2003 г. — у 18% (Apfelbaum et al., 2003). В первую очередь это связано с увеличением удельного веса обширных, в том числе и симультанных, оперативных вмешательств.

О недостаточности обезболивания свидетельствует и высокая частота хронизации послеоперационной боли. Так, у пациентов, перенесших ампутацию конечности, хронический болевой синдром формируется в 30–85% случаев, после торакотомии — в 5–65%, мастэктомии — в 11–57%, аортокоронарного шунтирования — в 30–50%, лапароскопической холецистэктомии — в 3–50% случаев (Kehlet et al., 2006).

Благодаря мощному анальгетическому эффекту препараты опиоидного ряда остаются важным компонентом медикаментозных схем купирования выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде. Однако их самостоятельное использование связано с высоким риском развития многочисленных побочных эффектов, таких как избыточная седация, угнетение дыхания, тошнота, рвота, нарушение перистальтики кишечника, задержка мочи, гипералгезия, кожный зуд, гипотензия, зависимость. Серьезной проблемой считается также подавление иммунитета и повышение риска метастазирования на фоне применения опиоидов. Поэтому современная стратегия обезболивания предполагает ограничение использования этих препаратов с уменьшением их доз или даже полным отказом от наркотических анальгетиков при наличии такой возможности.

Добиться этого позволяет мультимодальный подход к анальгезии, который предусматривает одновременное применение нескольких обезболивающих препаратов с разными механизмами действия. Достижимая при этом сумма эффектов анальгетиков и даже их синергия обеспечивают высокий уровень обезболивания, позволяя при этом уменьшить индивидуальные дозы каждого из препаратов и, следовательно, риск ассоциированных с их приемом побочных эффектов. В частности, сочетанное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с опиоидами дает возможность существенно сократить дозу последних. Безусловным преимуществом НПВП для послеоперационного обезболивания в сравнении с опиоидами является меньший риск побочных эффектов, меньшая индивидуальная вариабельность доз, более длительный период полувыведения и, соответственно, меньшая частота введения, отсутствие привыкания.

Выбор конкретной схемы периоперационной анальгезии определяется прежде всего интенсивностью боли. В настоящее время эксперты рекомендуют применять ступенчатый подход к обезболиванию, известный также как «анальгетическая лестница». Он предусматривает стартовое назначение ненаркотических анальгетиков с добавлением по мере необходимости опиатов, сначала слабых, а затем и более мощных. Перевод пациента с одного уровня обезболивания на следующий осуществляется в том случае, если назначенная терапия оказывается недостаточно эффективной даже в максимальных дозах.

Следует отметить, что на всех ступенях анальгетической лестницы присутствуют НПВП — начиная с монотерапии при боли малой интенсивности и заканчивая комбинацией с опиатами в случае очень выраженной боли. Если на фоне монотерапии НПВП боль купируется недостаточно, их анальгетический эффект сначала усиливают за счет добавления парацетамола, габапентиноидов, кетамина, использования местных и регионарных техник анестезии и только потом — опиатов. Категорически запрещается

одновременный прием нескольких НПВП, поскольку в таком случае риск развития побочных эффектов стремительно возрастает.

! Для достижения выраженного опиоидсберегающего эффекта целесообразно назначать НПВП с максимальной эффективностью. На сегодняшний день одним из наиболее мощных анальгетиков в этом классе признан кеторолак.

По данным ряда исследований, его анальгетическая активность сравнима с опиоидами и значительно превосходит таковую других НПВП. Так, Brown и соавт. (2004), сравнивавшие эффективность анальгетиков по критерию NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить для получения клинического эффекта), показали сопоставимые результаты у кеторолака внутримышечно 30 мг (NNT 3,4), морфина внутримышечно 10 мг (NNT 2,9) и трамадола перорально 100 мг (NNT 4,8).

Кеторолак обладает многофакторным механизмом действия, которое не ограничивается только подавлением циклооксигеназы (ЦОГ) и, соответственно, продукции простагландинов на периферии. Например, установлено, что при введении совсем небольшой дозы кеторолака (1 мг) уровень простагландина E₂ (PGE₂) не снижается, однако анальгезия наступает. Это позволило предположить наличие дополнительных центральных механизмов действия препарата. Есть данные о том, что анальгетический эффект кеторолака опосредуется в том числе блокадой спинальной ЦОГ-1, участвующей в процессах формирования боли и сенситизации, поэтому его нейроаксиальное введение может оказаться перспективным в послеоперационном обезболивании (Zhu, 2002). Высказывается также предположение, что изменяя цитокиновый ответ, кеторолак может способствовать улучшению иммунной функции, что кардинально отличает его от опиоидов, угнетающих иммунитет после хирургических вмешательств.

! Применение кеторолака в периоперационном периоде имеет достаточно солидную доказательную базу.

Согласно данным метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований даже однократное введение кеторолака является эффективным компонентом мультимодальной стратегии обезболивания в послеоперационном периоде (De Oliveira et al., 2012).

Повысить эффективность кеторолака при боли средней и высокой интенсивности позволяет его сочетанное применение с парацетамолом, поскольку эти препараты обладают разными механизмами действия. Анализ результатов современных исследований показывает, что такая комбинация обеспечивает более выраженное анальгетическое действие по сравнению с изолированным использованием данных препаратов (Ong et al., 2010).

Кеторолак с успехом применяется и в качестве предупреждающей анальгезии. Так, в исследовании Lenz и Raeder (2008) внутривенный кеторолак в дозе 30 мг, назначаемый до операции, значительно снижал интенсивность боли через 30 мин после ее завершения, уменьшал потребность в опиоидах в первые 4 ч и обеспечивал более быструю готовность пациентов к переводу в палату из отделения реанимации и интенсивной терапии в сравнении с пероральным эторикоксибом 120 мг.

Перспективной стратегией считается и местное применение кеторолака. Его локальное введение в дозе 30 мг в комбинации с бупиваканом 150 мг показало себя как эффективный метод обезболивания при маммопластике, обеспечивший сокращение времени пребывания в послеоперационной палате, уменьшение выраженности боли и потребности в анальгетиках при отсутствии геморрагических и других осложнений (Mahabig et al., 2004).

Доказано, что внутрисуставное введение кеторолака при диагностической артроскопии и артроскопических вмешательствах на коленном суставе повышает эффективность обезболивания.



Ю.Ю. Кобеляцкий

Например, кеторолак в дозе 60 мг внутрисуставно по выраженности анальгетического действия превосходит 0,25% раствор бупивакаина или 1 мг морфина при частичной артроскопической менискэктомии (Calmet et al., 2004).

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения кеторолака в Украине. Нами было показано, что этот препарат более эффективен, чем трамадол после абдоминальной гистерэктомии (преимущественно за счет купирования висцерального компонента боли). Преимущества касались и динамики первичной гипералгезии, и общего потребления опиоидов.

Некоторые опасения относительно периоперационного использования НПВП были связаны с повышением кровоточивости. Gobble и соавт. (2014) на основании проведенного метаанализа (27 исследований, 2314 пациентов) впервые показали, что кеторолак не повышает риск периоперационной кровопотери при хорошем контроле боли. Авторы исследования сделали вывод, что кеторолак должен рассматриваться как препарат выбора для контроля периоперационной боли, особенно при необходимости ограниченного использования опиоидов.

Важным моментом при выборе НПВП является оценка их почечной безопасности, поскольку препараты данной группы способны существенно усугублять нарушения почечной гемодинамики и, соответственно, функции почек. В метаанализе Lee и соавт. (2007) было показано, что неселективные НПВП вызывают временное и клинически незначимое снижение функции почек в раннем послеоперационном периоде у больных с исходно нормальной функцией. Был сделан вывод, что неселективные НПВП могут использоваться у пациентов с нормальной функцией почек до операции. Более жесткие требования к почечной безопасности НПВП выдвигаются при патологии почек, особенно в случае необходимости проведения урологических вмешательств. Результаты нескольких исследований показали, что назначение кеторолака пациентам, которым были произведены нефрэктомия, парциальная нефрэктомия при кортикальных опухолях почек, не оказывало значимого влияния на функцию почек в послеоперационном периоде.

Многоцентровое европейское исследование по оценке безопасности кеторолака показало, что при назначении препарата длительностью до 5 дней риск хирургических кровотечений не превышает 1%, желудочно-кишечных кровотечений — 0,04%, острого повреждения почек — 0,09%, аллергических реакций — 0,12% (Forrest et al., 2002). Подобное исследование было проведено на базе Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова. В ходе ретроспективного анализа 429 случаев назначения кеторолака у пациентов хирургического профиля с 2000 по 2004 г. было выявлено 14 случаев (3,2%) ожидаемых побочных реакций, которые не требовали отмены препарата или изменения его дозы. Из отмеченных нежелательных явлений 70% составляли гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в эпигастрии), 14,3% — головокружение. В то же время назначение кеторолака позволило существенно уменьшить потребность в опиоидных анальгетиках, а в некоторых случаях и вовсе отказаться от их назначения.

Как и в случае с другими НПВП, при назначении кеторолака следует учитывать противопоказания. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества анестезиологов (2009) использование неселективных НПВП и ингибиторов ЦОГ-2 не рекомендовано для послеоперационного обезболивания у пациентов с почечной и сердечной недостаточностью, ишемией миокарда, пациентов старческого возраста, а также у лиц, принимающих диуретики и имеющих нестабильную гемодинамику.

Таким образом, проблема лечения послеоперационного болевого синдрома не теряет своей актуальности, а ключевыми задачами, которые стоят перед врачом, является достижение максимального обезболивания при минимальном риске побочных эффектов. Решению этих задач помогает применение кеторолака для предупреждающей анальгезии (в составе премедикации), в виде монотерапии при умеренной боли, а также в качестве компонента мультимодальной сбалансированной послеоперационной анальгезии, в том числе в комбинации с контролируемой пациентом опиатной анальгезией в режиме продленной внутривенной инфузии.

Подготовил Вячеслав Килимчук





МИСТЕЦТВО
УПРАВЛІННЯ БОЛЕМ

КЕТОРОЛ®

КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІН 10 МГ • 30 МГ

Потужний анальгетик для швидкого знеболення**

КОРОЛЬ У СВІТІ
АНАЛЬГЕТИКІВ*

Витяг з інструкції з медичного застосування препарату Кеторол®

(в формі таблеток та розчину для ін'єкцій).

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15.

Склад: діюча речовина: ketorolac.

Кеторол® (таблетки): 1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг;

Кеторол® (розчин для ін'єкцій): 1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 30 мг.

Спосіб застосування та дози:

Кеторол® таблетки: дорослим та дітям від 16 років Кеторол® таблетки призначають по 10 мг кожні 4-6 годин за необхідності. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 40 мг. Тривалість курсу лікування Кеторолом® в формі таблеток складає не більше 7 днів. Кеторол® розчин для ін'єкцій: Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хв, а максимальне знеболювання настає через 1-2 години. У цілому середня тривалість анальгезії становить 4-6 годин. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта на лікування. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку не повинно тривати більше 2 днів.

Дорослі.

Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг із наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометаміну при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні.

Кеторол® таблетки: зняття помірного та сильного болювого синдрому в післяопераційному та пост-травматичному періоді включно.

Кеторол® розчин для ін'єкцій: зняття помірного та сильного болювого синдрому в післяопераційному періоді протягом короткого часу.

Фармакологічні властивості.

Кеторолаку трометамін є нестероїдним протизапальним засобом, що демонструє анальгетичну активність. Механізм дії кеторолаку (як і інших НПЗЗ) може полягати в інгібуванні синтезу простагландинів. Кеторолаку трометамін не має седативних або анскіолітичних властивостей.

Максимальний анальгетичний ефект кеторолаку досягається протягом 2-3 годин. Цей ефект не має статистично значущих відмінностей у рамках рекомендованого діапазону дозування. Найбільша різниця між великими та малими дозами кеторолаку полягає у тривалості анальгезії. Анальгетична доза кеторолаку чинить також протизапальну дію.

Фармакокінетика.

Після внутрішньом'язового введення кеторолак швидко та повністю абсорбується. Середня

максимальна плазмова концентрація у 2,2 мкг/мл досягається у середньому через 50 хв після введення одноразової дози 30 мг.

Фармакокінетика кеторолаку трометаміну у дорослих після одноразової або багаторазових внутрішньом'язових введеннь кеторолаку трометаміну є лінійною.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату; пацієнти з активною пептичною виразкою, з нещодавною шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією, з виразковою хворобою або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі;

– бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кровив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдними протизапальними засобами (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);

– бронхіальна астма в анамнезі;

– не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання;

– тяжка серцева недостатність;

– повний або частковий синдром носових поліпів, набряку Квінке або бронхоспазму;

– не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи низькі дози гепарину (2500-5000 одиниць кожні 12 годин);

– печінкова або помірна чи тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну в сироватці крові більше 160 мкмоль/л);

– підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові і високій ризик кровотечі;

– одночасне лікування іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази), ацетилсаліциловою кислотою, варфаріном, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію;

– гіповолемія, дегідратація;

– препарат протипоказаний при переїздах та пологгах;

– пацієнтам з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;

– протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату.

Діти. Не застосовувати дітям віком до 16 років.

Побічні реакції.

З боку: травної системи, ЦНС, серцево-судинної системи, органів кровотворення, респіраторного тракту: сечовидільної системи: шкіри; системи гемостазу; репродуктивної системи; органів чуття; алергічні реакції; загальні порушення, інші.

Категорія відпуску. За рецептом.

Упаковка. Кеторол® таблетки. По 10 таблеток в алюміній-алюмінієвому (Alu-Alu) блистері, по 2 блистера в упаковці.

Кеторол® розчин для ін'єкцій. По 10 ампул в блистері разом з інструкцією для медичного застосування.



Кеторол® (розчин для ін'єкцій): РС ЛЗ №UA 2566/01/01. Затверджено наказом МОЗУ 636 від 01.10.2015 р.

Кеторол® (таблетки): РС ЛЗ №UA 2566/02/01. Затверджено наказом МОЗУ 798 від 31.10.2014 р.

Зображення лева приведені як загальноприйнятій «королівський» символ.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: Представництво «Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед», Столичне шосе, 103, офіс 11-Б, м.Київ, Україна, 03131, тел. +380442075197

Інформація про лікарські засоби для спеціалістів в області охорони здоров'я. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції з медичного застосування.

* Як кеторолак. "ТРАВМА", том 15, №2, 2014 р., стор. 44

** <http://www.drugs.com/monograph/ketorolac-tromethamine.html>