

В.В. Подольский, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Вл.В. Подольский, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Применение кетопрофена в гинекологической практике

От состояния здоровья женщин напрямую зависит здоровье будущих поколений. При многих заболеваниях и состояниях в гинекологической практике у женщин возникает болевой синдром. Это значительно ухудшает состояние ее здоровья и усугубляет течение болезни. К сожалению, не все врачи должным образом относятся к жалобам пациентки на боль. Во многих случаях боль сопровождается воспалительные процессы в органах малого таза и половых органах. Поэтому перед врачами стоит задача выбора препаратов, купирующих болевой синдром и обладающих противовоспалительным действием.

Следует отметить, что большинство гинекологических заболеваний сопровождается болевым синдромом, среди них: воспалительные заболевания женских половых органов, спаечный процесс органов малого таза, возникший вследствие перенесенных воспалительных процессов, нарушение менструальной функции, эндометриоз, лейомиома матки и др. Отдельно следует отметить такие состояния, как болевой синдром при проведении малых гинекологических операций и манипуляций, а также боль в послеоперационном периоде.

Механизмы возникновения и реализации болевых импульсов в организме женщины при патологии органов малого таза многогранны. Следует также сказать и о патогенетическом механизме возникновения болевых ощущений, связанных с влиянием обмена простагландинов. Еще в 1978 г. было показано, что простагландин $F_{2\alpha}$ (ПГ $F_{2\alpha}$) и простагландин E_2 (ПГ E_2) во время менструации накапливаются в эндометрии и вызывают симптомы дисменореи. ПГ $F_{2\alpha}$ и ПГ E_2 синтезируются из арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути, а активность этого ферментного пути в эндометрии регулируется половыми гормонами, точнее, последовательной стимуляцией эндометрия сначала эстрогенами, а затем прогестероном. К моменту менструации в эндометрии накапливается большая концентрация простагландинов, которые вследствие лизиса клеток эндометрия высвобождаются наружу. Высвободившиеся из клеток простагландины воздействуют на миометрий, что приводит к чередованию констрикций и релаксаций гладкомышечных клеток. Маточные сокращения, обусловленные действием простагландинов, могут продолжаться несколько минут, а развиваемое давление в матке составляет 60 мм рт. ст. Длительные маточные сокращения приводят к развитию ишемии и как следствие к накоплению продуктов анаэробного метаболизма, что в свою очередь стимулирует С-тип болевых нейронов, и приводит к болевому ощущению.

В клинической практике различают острую и хроническую боль, оба вида этих болевых ощущений встречаются в гинекологической практике. Несмотря на сложность объяснения того, что такое боль или болевой симптом, следует помнить, что в организме существует две системы, одна из которых воспринимает боль, а другая — нейтрализует болевые ощущения. В сложной системе восприятия болевых ощущений принимают участие структуры ствола мозга, тимуса, лимбической системы, коры головного мозга.

В соответствии с современными представлениями, существуют различные классификации обезболивающих средств, механизм действия и фармакологические свойства которых различны. В гинекологической практике наиболее часто используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые различаются по противовоспалительному, обезболивающему эффекту и профилю побочных реакций.

Широко применяются в гинекологической практике производные пропионовой кислоты. Среди них наибольшей анальгетической активностью обладает кетопрофен.

В Украине единственным препаратом кетопрофена в форме для парентерального, перорального и ректального применения является Кетонал производства фармацевтической компании «Сандоз», Словения. Кетопрофен был синтезирован в 1967 г. и на сегодняшний день применяется более чем в 80 странах мира. Известно, что основным патогенетическим механизмом действия Кетонала (как и других НПВП) является угнетение синтеза простагландинов, связанных с подавлением фермента циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты.

При этом кетопрофен обладает сбалансированным действием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В сравнительных клинических исследованиях было показано, что противовоспалительное действие кетопрофена сопоставимо, а анальгетическое превосходит ряд НПВП, назначаемых в эквивалентных дозах. Установлено, что кетопрофен в дозе 200 мг/сут соответствует по своей противовоспалительной активности диклофенаку (100 мг/сут), ибупрофену (1200 мг/сут), индометацину (100 мг/сут). Что же касается его антипиретического эффекта, он в 3-4 раза выше, чем у индометацина (Е.М. Veys, 1991). Выраженность анальгетического эффекта кетопрофена сопоставима с морфином и кодеином. Так, исследование А. Roanas (1987) продемонстрировало, что внутримышечное введение 150 мг кетопрофена было так же эффективно при послеоперационном обезболивании, как и применение 15 мг морфина.

В другом исследовании с участием 129 пациентов, в котором сравнивали применение кетопрофена (в дозе 25 мг, 50 мг и 100 мг), кодеина в дозе 90 мг или плацебо, было показано, что при приеме кетопрофена отмечалось быстрое начало фармакологического действия препарата, более высокий пиковый эффект и большая продолжительность облегчения болевого синдрома по сравнению с применением кодеина (S.A. Cooreg, 1988).

В реализации этих эффектов принимают участие многие физиологические процессы. Кетопрофен подавляет экспрессию ЦОГ-2 в задних рогах спинного мозга и центральной нервной системы, блокирует рецепторы возбуждающих аминокислот и тем самым предотвращает перевозбуждение центральных ноцицептивных структур. Кроме того, он влияет на таламические центры болевой чувствительности, блокируя синтез простагландинов в таламусе (J.C. Weller, 1989; П.А. Кириенко, 2006). Все это позволяет предполагать, что у кетопрофена, кроме периферического обезболивающего эффекта, имеются центральные механизмы регуляции боли.

Кетопрофен применяют в хирургической практике после оперативных вмешательств, что позволяет уменьшить дозу наркотических анальгетиков, а также при проведении так называемой предупреждающей анальгезии у больных в предоперационном периоде (П.А. Кириенко, 2006).

Введение кетопрофена (200 мг/сут внутривенно) позволяет на 40% снизить потребность в опиоидах по сравнению с плацебо после операции кесарева сечения (M. Rogarius, 1993). Исследования, выполненные в условиях стационара «одного дня» при небольших и кратковременных

гинекологических операциях (гистероскопия, диагностическое выскабливание стенок полости матки и аборт), показали возможность использования Кетонала в дозе 150 мг в сочетании с пропофолом, как наиболее рационального варианта анестезии (В.Н. Прилепская, 2001).

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало, что внутривенное адьювантное введение кетопрофена в дозе 100 мг позволяет эффективно обезболить и снизить потребность в трамадоле при купировании боли после обширных онкогинекологических операциях (S. Tuncer, 2003.).

Сравнительный анализ эффективности кетопрофена (200 мг/сут) в сопоставлении с лорноксикамом (16 мг/сут), нимесулидом (200 мг/сут) и цефекоксиком (400 мг/сут) продемонстрировал более быстрое наступление анальгетического эффекта: при лечении кетопрофеном действие наступало к 3-4-му дню, а при приеме нимесулида, лорноксикама и цефекоксиба — только к 7-10-му дню (Л.Б. Лазебник, 2004).

Особенностью кетопрофена является его безопасность и хорошая переносимость как при коротком, так и при длительном приеме, что было отчетливо продемонстрировано во многих контролируемых исследованиях. Высокая безопасность кетопрофена доказана результатами анализа крупных европейских многоцентровых исследований, выполненных в Германии и Франции, в которых приняли участие 64 324 пациента. При использовании суппозитория число серьезных желудочно-кишечных побочных явлений составило 0,09%, а при использовании капсул — 0,07% (B. Avouac, 1988). Безопасность препарата подтверждена данными Комитета по контролю безопасности препаратов в Великобритании (1986) и в США (1997) (M. Dougados). Крупнейшее национальное 5-летнее исследование Финляндии (50 971 пациентом), в котором сравнивалась гастроинтестинальная безопасность НПВП, продемонстрировало, что гастроинтестинальная безопасность кетопрофена сопоставима с мелоксикамом (риск развития желудочно-кишечных осложнений был 3,1 и 3,0 соответственно) (A. Helin-Salmivaara, 2007). При анализе результатов многоцентрового исследования эффективности и безопасности кетопрофена у 823 больных в течение года тяжелые побочные эффекты со стороны ЖКТ были только у 1,7% больных. Ни у одного не были зарегистрированы другие тяжелые побочные эффекты, характерные для НПВП (гепатит, нарушения кроветворения, синдром Лайелла и Стивенса-Джонсона), или смертельные случаи (M. Schattenkirchner, 1991).

Следует остановиться на проблеме выбора препарата для лечения болевого синдрома при альгодисменорее, которая остается актуальной. Так, двойное слепое перекрестное исследование 3-дневного применения 150 мг кетопрофена и 800 мг ибупрофена на протяжении 3 последовательных менструальных циклов продемонстрировало, что 77% женщин с дисменореей, принимавших кетопрофен, получили «хорошие» и «отличные» результаты обезболивания по сравнению с 73%



В.В. Подольский

женщин, получавших ибупрофен (R. Donald, 1988).

Кетонал имеет уникальную форму выпуска Кетонал Дуо — капсулы, содержащие два вида пеллет с разной скоростью высвобождения кетопрофена. Такое сочетание обеспечивает как раннее наступление обезболивающего эффекта, так и пролонгацию его действия. При этом достаточно принять всего одну капсулу в сутки. Благодаря этому Кетонал Дуо при альгодисменорее обеспечивает, кроме эффективного лечения болевого синдрома, еще и удобство приема (одна капсула кетопрофена в сутки по сравнению с 2-4 таблетками ибупрофена в сутки). Использование кетопрофена в другом двойном слепом исследовании у больных с первичной дисменореей также показало достоверный анальгетический эффект. Начало анальгетического эффекта и достижение максимума действия происходили раньше и длились дольше. Оценивалось время наступления уменьшения боли по визуальной аналоговой шкале и по шкале активности больных в течение 2,5 ч (15-минутные интервалы) после приема разовых доз кетопрофена 100 мг и напроксена 500 мг. Кетопрофен достоверно был более эффективен на 45-й и 60-й минуте после приема, и эти достоверные изменения сохранялись на 105-й и 120-й минутах исследования. Снижение фоновой (до приема препаратов) интенсивности боли на 50% после приема каждого из исследуемых препаратов и в целом в конце лечения также было в пользу кетопрофена. Не были выявлены достоверные различия в отношении побочных эффектов. Это свидетельствует о том, что кетопрофен обладает терапевтическими преимуществами по сравнению с напроксеном по скорости наступления обезболивающего эффекта у пациенток с первичной дисменореей (R. Donald, 1990).

Из преимуществ Кетонала следует выделить выраженное противовоспалительное действие, сравнимое с диклофенаком, мощный обезболивающий эффект, сравнимый с опиоидными анальгетиками, высокий профиль безопасности, сравнимый с селективными ингибиторами ЦОГ-2, и многообразие лекарственных форм (таблетки Кетонал Форте, капсулы Кетонал Дуо, свечи и раствор для инъекций Кетонал). Это позволяет обеспечить индивидуальный подход в лечении каждой пациентки. Таким образом, приведенные данные убедительно свидетельствуют о целесообразности использования в комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов кетопрофена (Кетонал производства фармацевтической компании «Сандоз»).

Список литературы находится в редакции.