

Боль и кетопрофен: роль в клинической практике

Кетопрофен – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) из группы производных пропионовой кислоты, который обладает обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом.

Основной механизм действия кетопрофена заключается в подавлении фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к снижению продукции одного из ключевых медиаторов воспаления – простагландина E₂. Кроме того, кетопрофен ингибирует липоксигеназный путь каскада арахидоновой кислоты, снижая таким образом синтез лейкотриенов (J.L. Walker, 1980). Показано, что кетопрофен оказывает как периферическое, так и центральное обезболивающее действие посредством подавления биосинтеза простагландинов в ЦНС, ингибируя циклооксигеназу и NO-синтазу в тканях мозга (R. Bjirkman, 1995; M.H. Ossipov, 2000). Препарат быстро распределяется в ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер в течение 15 мин благодаря своей липофильности (H. Kokki, 2002). Недавно было установлено, что, помимо ингибирования синтеза простагландинов в мозге, кетопрофен взаимодействует с 5-HT-рецепторами, что может объяснять его более высокую эффективность по сравнению с другими НПВП (M.I. Diaz-Reval, 2004). Перечисленные характеристики делают кетопрофен подходящим средством для купирования симптомов воспаления при разнообразных хронических и острых заболеваниях опорно-двигательного аппарата. В данном обзоре рассмотрена доказательная база применения кетопрофена в травматологии и ортопедической хирургии.

Кетопрофен при острой травме мягких тканей

Основная задача лечения большинства повреждений мягких тканей (ушибленных ран, растяжений и разрывов связочного аппарата суставов, вывихов) заключается в профилактике и уменьшении отека. В большинстве случаев возникает необходимость в эффективном обезболивании, для которого чаще всего применяются НПВП.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пероральный прием кетопрофена у 120 пациентов с тендинитом, бурситом или периаартритом быстро и эффективно купировал боль и уменьшал функциональные ограничения в суставах. Обезболивающий эффект наступал уже через 30 мин после приема препарата при переносимости, сравнимой с плацебо (Fatti et al., 1991). В многоцентровом исследовании с участием 180 больных с острой ревматической патологией или травмами мягких тканей суставов сравнивали двухнедельные схемы лечения кетопрофеном и диклофенаком (инъекционно с переходом к пероральному приему). Полное купирование болевого синдрома отмечали у 25% и 10% пациентов соответственно, при этом лечение кетопрофеном переносилось лучше, чем диклофенаком (I.A. Jokhio et al., 1998). В исследовании с участием 165 пациентов со спортивными травмами (тендиниты, тендосиновиты, эпикондилиты, бурситы, растяжения связок, ушибы суставов) сравнивалась анальгетическая эффективность однедельной терапии кетопрофеном (150 мг в сутки перорально) и ибупрофеном (1200 мг в сутки перорально). Кетопрофен обеспечивал более быстрое и выраженное обезболивание, чем ибупрофен. Через 6 ч после приема первой дозы у 76% пациентов, получавших кетопрофен, отмечалось снижение интенсивности боли на 50% по болевым шкалам в сравнении с 58% больных, которые принимали

ибупрофен ($p < 0,05$) (D. Robbins et al., 1990).

Кетопрофен в послеоперационном обезболивании

Кетопрофен в различных лекарственных формах хорошо изучен как средство купирования послеоперационной боли в ортопедической хирургии.

Внутривенное введение

В исследовании Castagnera et al. (1988) у 60 пациентов, перенесших различные ортопедические операции (на позвоночнике, тазобедренном, коленном и голеностопном суставах), внутривенные инъекции кетопрофена в дозе 2,5 мг/кг начинали в момент появления болевых ощущений. Интенсивность боли оценивали по визуальной и вербальной аналоговым шкалам. Через 15 мин после введения препарата отмечалась редукция боли более чем на 50%, а через 2 и 3 ч – на 85% от исходных оценок по шкалам ($p < 0,001$). Пик противоболевого действия отмечался на 120-й минуте у пациентов, перенесших операции на коленном или тазобедренном суставах, и на 180-й минуте в подгруппах вертебральной хирургии и вмешательства на голеностопных суставах. Длительность анальгезии была сравнимой во всех группах – $8,5 \pm 1,5$ ч. Авторы исследования заключили, что кетопрофен эффективно и безопасно купирует послеоперационную боль при ортопедических вмешательствах за счет оптимального сочетания периферического и центрального компонентов анальгетического действия.

Внутримышечное введение

Manani et al. (1992) в плацебо-контролируемом исследовании с участием 75 пациентов, перенесших ортопедические вмешательства, сравнивали эффективность послеоперационного обезбоживания внутримышечными инъекциями кетопрофена и напроксена в течение первых 4 ч от появления болевых ощущений. При неэффективности двух последовательных доз НПВП пациентам вводили морфин. В результате кетопрофен обеспечил более эффективную анальгезию, чем напроксен. В группе кетопрофена меньшей была потребность в повторном введении препарата и использовании морфина. В другом исследовании (Shah et al., 2003) сравнивались внутримышечные инъекции кетопрофена (100 мг 2 раза в сутки) и диклофенака (75 мг 2 раза в сутки). Обезболивающий эффект кетопрофена наступал раньше: через 15–20 мин у 92% пациентов в сравнении с 84% пациентов группы диклофенака. По длительности анальгезии кетопрофен также продемонстрировал преимущество перед диклофенаком, эффект одной дозы длился до 12 ч. Кроме того, в группе кетопрофена для достижения полного обезбоживания реже требовалось присоединение морфина.

Пероральный прием

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Karvonen et al. (2008) сравнивали анальгетические свойства кетопрофена и парацетамола, назначаемых перорально, по косвенному признаку – снижению потребности пациентов в опиатных анальгетиках. 60 пациентов, перенесших ортопедические операции на крупных суставах, распределили в три группы: кетопрофена, парацетамола и перорального плацебо. Препараты назначали сразу после операции. При этом каждый пациент получил управляемый инъектор

с возможностью самостоятельно вводить фентанил в зависимости от выраженности боли (максимум 0,3 мг/ч). Период наблюдения составил 20 ч. За это время пациенты из группы кетопрофена ввели себе на 22% меньше фентанила по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) и на 28% меньше, чем в группе парацетамола ($p < 0,05$).

Влияние кетопрофена на послеоперационные осложнения и репаративные процессы в костной ткани

После ортопедических операций часто развиваются осложнения со стороны соединительной ткани оперированных суставов. Например, при эндопротезировании тазобедренного сустава в участках кости, прилегающих к протезу, в результате длительной иммобилизации может развиться кальцификация или остеопения. Кроме того, примерно в 60% случаев после операций на тазобедренном суставе очаги кальцификации могут образовываться в мягких тканях сустава. Эти осложнения доставляют пациентам тяжелые страдания, затрудняют реабилитацию и продлевают сроки госпитализации. В течение многих лет для предупреждения послеоперационных кальцификаций применяется противовоспалительная терапия НПВП.

В исследовании Vastel et al. (2005) кетопрофен и целекоксиб сравнивались как препараты, применяемые для профилактики патологической кальцификации у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава. Степень кальцификации классифицировалась по Brooker (стадии 0–4) и подтверждалась рентгенологически. НПВП назначались сразу после операции на 7-е сутки. По завершении курса профилактики в обеих группах отмечалась достоверно меньшая степень кальцификации по сравнению с контрольной группой ($p = 0,014$). Между группами кетопрофена и целекоксиба достоверные различия не зафиксированы, таким образом, оба НПВП могут применяться для профилактики гетеротопической кальцификации у данной категории больных.

Известно, что длительная иммобилизация после обширных ортопедических вмешательств приводит к потере костной массы в структурах оперированных суставов: процесс резорбции начинает преобладать над процессом образования костной ткани. Fiorentino et al. (1996) в эксперименте изучали эффективность кетопрофена как средства профилактики послеоперационной остеопении, назначая препарат в дозах, меньших, чем необходимо для подавления воспаления. В эксперименте с иммобилизацией каудальных сегментов позвоночника крыс 10-дневный курс инъекций кетопрофена достоверно замедлял темп снижения минеральной плотности костной ткани обездвиженных позвонков, но не влиял на этот показатель в интактных сегментах позвоночника. В контрольной группе животных, которых не подвергали обездвиживанию, кетопрофен также не влиял на минеральную плотность костной ткани. Таким образом, было доказано, что кетопрофен ингибирует процесс костной резорбции, не влияя на костеобразование.

Процесс регенерации костной ткани при переломах или операционных дефектах запускается специфическими факторами роста, которые выделяются вследствие асептического воспаления и воздействуют на стромальные клетки. В физиологических условиях это приводит к формированию матрикса кости. В экспериментальных работах доказано,

что кетопрофен не влияет на этот процесс, а следовательно, безопасен в послеоперационном периоде.

В исследовании Matsumoto et al. (2008) у крыс, подвергнутых остеотомии, сравнивалось влияние селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба и кетопрофена на течение локального асептического воспаления в зоне дефекта (в том числе на концентрацию фермента ЦОГ-2) и динамику регенерации костной ткани. ЦОГ-2 в зоне резекции не была полностью ингибирована целекоксибом в начальной фазе репарации, в группах кетопрофена и контроля уровень этого фермента также оставался высоким. С 7-го дня ЦОГ-2 была активной в группах кетопрофена и контроля, но не в группе целекоксиба. В дальнейшем (на 14-е и 21-е сутки) у крыс, которым вводили целекоксиб, активность ЦОГ-2 в зоне репарации больше не регистрировалась, а в группах кетопрофена и контроля фермент оставался активным в течение всего периода наблюдения. Несмотря на эти различия, динамика репарации костной ткани не различалась между тремя группами. По результатам этого эксперимента авторы сделали вывод, что на начальных стадиях воспаления присутствие ЦОГ-2 необходимо для поддержания активности простагландинов, которые активируют клетки костной репарации, поэтому у пациентов, перенесших ортопедические вмешательства, селективные ингибиторы ЦОГ-2 можно применять только в раннем послеоперационном периоде (до 7 дней), а для более продолжительной профилактики осложнений безопасной альтернативой является кетопрофен, который не подавляет ЦОГ-2 даже после трех недель применения.

Кетопрофен также является безопасным НПВП при выполнении костной трансплантации, что было продемонстрировано в исследовании H.J. van Der Heide (2008). В эксперименте на козах семидневный прием кетопрофена не влиял на процесс приживления костного ауто- или аллотрансплантата. В другом исследовании кетопрофен не повышал риск отторжения костного аутоотрансплантата по сравнению с трамаолом при выполнении артродеза позвонков у кроликов (J. Urrutia et al., 2007).

Таким образом, кетопрофен является ценным НПВП для применения на разных этапах послеоперационного периода у пациентов, перенесших ортопедические вмешательства, а также в травматологии. Кетопрофен, назначаемый для купирования послеоперационной боли, обеспечивает быстрое и длительное обезболивание, уменьшая потребность в опиатных анальгетиках и снижая таким образом вероятность развития побочных эффектов от их применения. Доказано, что длительность и общая эффективность анальгезии кетопрофеном выше, чем диклофенаком. В экспериментальных и клинических исследованиях кетопрофен продемонстрировал способность предупреждать такие тяжелые осложнения, как гетеротопическая кальцификация и остеопения, которые возникают вследствие длительной иммобилизации больных после обширных ортопедических операций. Кроме того, даже при длительном приеме кетопрофен нейтрален по отношению к процессу репарации костной ткани, что важно как для регенерации костных дефектов, так и для приживления костных трансплантатов, которые часто используют в травматологии.

P. Sarzi-Putini, F. Atzeni, L. Lanata et al.
Reumatismo, 2010; 62 (3): 172-188

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**

