

Нестероидные противовоспалительные препараты в послеоперационном периоде: новые возможности и перспективы применения

А. М. Овечкин, И. В. Ефременко

Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Anti-inflammatory nonsteroidal drugs during postpartum period: new abilities and perspectives

A. M. Ovechkin, I. V. Efremenko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Эпидемиология послеоперационной боли

Состояние послеоперационного обезболивания, признанное неудовлетворительным в XX веке, к сожалению, не изменилось в лучшую сторону и в веке XXI. В одном из наиболее крупных исследований (около 20 000 пациентов хирургических отделений Великобритании) послеоперационные болевые ощущения средней интенсивности были отмечены в 29,7% (26,4–33%) случаев, высокой интенсивности – в 10,9% (8,4–13,4%) случаев (Dolin S., Cashman J., 2002). В другом исследовании указано, что в 1-е и даже 2-е сут после операции боль характеризовалась средней и высокой интенсивностью у 80% пациентов (Arpelbaum J., 2003).

По данным Национального центра статистики здравоохранения США, от острой послеоперационной боли ежегодно страдает более 4,3 млн американцев, 50% из них считают послеоперационное обезбоживание неадекватным (Polomano R. et al., 2008). Анализ качества послеоперационного обезбоживания в Германии (25 клиник, 2252 пациента) показал, что боль средней и высокой интенсивности в покое испытывали 29,5% пациентов, а при активации – более 50%, при этом 55% всех пациентов были не удовлетворены качеством обезбоживания (Maier C. et al., 2010). Не так давно проведенное в Европе масштабное эпидемиологическое исследование PATNOS, включившее 7 стран Центральной и Южной Европы (746 клиник), в очередной раз выявило неудовлетворительное качество послеоперационного

обезболивания и необходимость принятия неотложных мер по его улучшению (Benhamou D. et al., 2008).

Боль является актуальной проблемой и для амбулаторной хирургии. Интенсивная боль составляет 36% всех причин повторной госпитализации пациентов, оперированных в стационарах «одного дня» (Coley K. et al., 2002); 38% этих пациентов – больные, перенесшие ортопедические вмешательства. Для сравнения: хирургические проблемы заставляют пациентов повторно обращаться в клинику в 20% случаев. Повторная госпитализация пациента, уже выписанного из клиники одного дня, сводит на нет все медицинские и экономические преимущества амбулаторного хирургического лечения.

Таким образом, очевидна необходимость поиска новых, оптимальных способов послеоперационной анальгезии, внедрения в клиническую практику новых, более эффективных препаратов, лишенных недостатков и побочных свойств тех анальгетиков, которые применялись ранее.

Опиоидные анальгетики – больше аргументов «ПРОТИВ», чем «ЗА»

Характеризуя современные тенденции послеоперационного обезбоживания, следует отметить неуклонно возрастающую частоту использования неопиоидных анальгетиков и накопление базы данных, свидетельствующих о негативном влиянии опиоидов на течение послеоперационного периода. Опиоидные анальгетики, безусловно, продолжают широко использоваться в большинстве

западноевропейских и североамериканских клиник. Внутривенное введение морфина в режиме контролируемой пациентом анальгезии (КПА) во многих из них является стандартом послеоперационного обезболивания. Но, по мнению ряда зарубежных специалистов, послеоперационное назначение опиоидных анальгетиков в целом ассоциируется с увеличением числа осложнений послеоперационного периода, а также повышает стоимость пребывания пациентов в клинике (Wheeler M. et al., 2002; Oderda G., 2003).

Побочные эффекты препаратов данной группы хорошо известны. На сегодняшний день доказана необходимость всяческого сокращения их доз. Известно, что опиоиды активируют не только антиноцицептивную систему, но и вызывают стойкую активацию проноцицептивной системы (Laulin J.-P. et al., 2002). Последняя проявляется центральной сенситизацией, основой которой является активация возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) на уровне N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. Воздействие на μ -опиоидные рецепторы инициирует активацию NMDA-рецепторов за счет удаления блокирующих ионов Mg^{2+} из их рецепторных каналов. Этому процессу способствует активация протеинкиназы C. Последующее увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в свою очередь стимулирует протеинкиназу C, приводя к стойкому повышению глутаматовой синаптической активности. Обусловленная этим фактором активация проноцицептивной системы превосходит по своей интенсивности активность ноцицептивных тормозных систем.

Таким образом, опиоидные анальгетики сами по себе способны индуцировать отсроченную гипералгезию (снижение болевых порогов), вплоть до развития аллодинии (болевое восприятие неболевых стимулов, например, возникновение болевых ощущений при прикосновении к коже легкой ткани). Можно сказать, что опиоиды оказывают на ноцицепцию два противоположных эффекта: на начальном этапе доминирует анальгезия, которая позднее замещается гипералгезией.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что даже непродолжительное введение опиоидных анальгетиков (особенно короткого действия) может сопровождаться развитием острой толерантности к ним, с прогрессивным снижением анальгетического эффекта и повышением требуемых доз (Larcher A. et al., 1998; Chia Y. et al., 1999). Степень гипералгезии находится в прямой зависимости от величины

интраоперационной дозы опиоидного анальгетика. В любом случае опиоидные анальгетики обеспечивают только антиноцицептивный эффект, но не препятствуют развитию гипералгезии.

Необходимо сказать, что методика послеоперационного обезболивания сама по себе может оказывать негативное влияние не только на ранний послеоперационный период, но и на отдаленные результаты хирургического лечения. В частности, широкое использование опиоидов у онкологических больных может повышать риск появления метастазов (Biki B. et al., 2008), вероятно, за счет индуцируемой ими иммуносупрессии.

Нестероидные противовоспалительные препараты

С точки зрения патофизиологии острой боли, наибольший интерес представляют нестероидные противовоспалительные препараты, являющиеся не только достаточно эффективными анальгетиками, но и оказывающие позитивное влияние на течение послеоперационного периода. Здесь и далее мы будем использовать аббревиатуру не НПВП, а НПВС, чаще используемую в повседневной практике.

НПВС являются наиболее широко назначаемыми анальгетиками во всем мире. По мнению совета американских экспертов, использование НПВС для послеоперационного обезболивания входит в число 30 наиболее значимых медицинских инноваций за 30 лет (1970–2000 гг.) (табл. 1), где они, занимая 15-е место, стоят в одном ряду, например, с внедрением лапароскопической хирургии (Fuchs V., Sox H., 2001).

НПВС в лечении послеоперационной боли являются препаратами патогенетической направленности (в отличие от опиоидных анальгетиков), поскольку хирургическое вмешательство всегда сопровождается воспалением травмированных тканей. Недавно полученные экспериментальные данные позволяют рассматривать воспалительную реакцию травмированных тканей как ключевой фактор в механизмах острого послеоперационного болевого синдрома (De Kock M., 2011). Первым шагом формирования болевой перцепции является высвобождение медиаторов воспаления клетками травмированных тканей, а также клетками иммунной системы.

НПВС являются мощными ингибиторами синтеза простагландина за счет их воздействия на активность циклооксигеназы. Сами по себе простагландины не являются значимыми медиаторами

Таблица 1. Некоторые из 30 наиболее значимых медицинских инноваций за 30 лет (1970–2000 гг.)
[по: Fuchs V., Sox H.]

№	Событие	Рейтинг
1	Магнитно-резонансная и компьютерная томография	0,878
3	Баллонная ангиопластика	0,758
6	Операции аортокоронарного шунтирования	0,693
7	Ингибиторы протонной помпы	0,687
10	Эндопротезирование крупных суставов	0,649
14	Лапароскопическая хирургия	0,558
15	НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 для послеоперационного обезболивания	0,531
17	Фторхинолоны	0,487
23	H. Pylori. Выявление и лечение	0,351
26	Блокаторы кальциевых каналов	0,291
30	Трансплантация костного мозга	0,182

боли, но, тем не менее, они участвуют в процессе формирования гипералгезии за счет способности сенситизировать периферические ноцицепторы к действию различных медиаторов боли (брадикинина, гистамина и др.). Таким образом, НПВС являются важнейшими препаратами в схемах послеоперационного обезболивания.

Острая боль и другие воспалительные ответы на повреждение тканей модулируются локальным высвобождением медиаторов воспаления, которые, действуя в синергизме, вызывают экстравазацию жидкой части плазмы, а также сенситизируют периферические ноцицепторы, формируя первичную гипералгезию. Эти механизмы обуславливают необходимость включения в схемы периоперационного обезболивания препаратов с «антигипералгезивным» действием, в частности, НПВС.

Простагландин E_2 образуется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов малого диаметра, вызывает вазодилатацию и участвует в формировании гипералгезии. Тромбоксан A_2 (ТКА₂) синтезируется в тромбоцитах, способствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию. В синтезе ПГЕ₂ участвуют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, ТКА₂ является исключительно продуктом ЦОГ-1. Концентрация ПГЕ₂ в тканях существенно возрастает по мере развития болевого синдрома (Gordon S. et al., 2002).

Воспалительная реакция травмированных тканей стимулирует активность ЦОГ-2 в задних рогах спинного мозга, что приводит к повышению концентрации ПГЕ₂ в СМЖ (Samad K. et al., 2001). Простагландин E_2 (ПГЕ₂) в значительной степени способствует повышению интенсивности боли, стимулируя продукцию медиаторов боли (брадикинин). Активация центральной ЦОГ-2 приводит

к увеличению продукции ПГЕ₂. Стимуляция ПГЕ₂ простагландиновых рецепторов задних рогов спинного мозга усиливает открытие N-метил-D-аспартат (NMDA)-каналов глутаматом, что повышает возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга.

Как известно, воспалительная реакция периферических тканей на повреждение сопровождается индукцией синтеза ЦОГ-2 как в периферических тканях, так и в ЦНС, опосредованной увеличением образования интерлейкина-1 (ИЛ-1). Наиболее важную роль играет провоспалительный интерлейкин-1b (ИЛ-1b), синтезируемый иммункомпетентными клетками и участвующий в формировании не только первичной гипералгезии, но и в формировании хронического послеоперационного болевого синдрома (ХПБС). Помимо собственного непосредственного провоспалительного действия, ИЛ-1b является индуктором синтеза различных медиаторов воспаления, участвующих в механизмах ноцицепции (Hu Y. et al., 2010). Подавление продукции данного цитокина можно рассматривать в качестве патогенетической терапии острого послеоперационного болевого синдрома. Причем в отличие от других методов обезболивания, например, блокады проведения по нервным волокнам, данный подход позволяет препятствовать возникновению ноцицептивных стимулов непосредственно в зоне тканевого повреждения.

Позитивное влияние НПВС на течение послеоперационного периода

Если роль НПВС в качестве эффективных анальгетиков послеоперационного периода уже не подвергается сомнению, то их значение в качестве

компонентов интенсивной терапии пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, в настоящее время активно изучается.

В качестве примеров позитивного влияния НПВС на течение послеоперационного периода можно привести следующие факты. НПВС обладают доказанным опиоидсберегающим эффектом. Даже после обширных травматичных вмешательств, когда назначения опиоидных анальгетиков нельзя избежать, параллельное применение НПВС позволяет сократить дозы опиоидов на 35–40%. Отсюда следует и снижение частоты присутствующих опиоидам побочных эффектов. Согласно данным метаанализа E. Marret et al. (2005), включившего 22 исследования (2307 пациентов), назначение НПВС снижает частоту послеоперационной рвоты на 32%, тошноты – на 12%, избыточной седации – на 29%.

Не вызывает сомнений способность препаратов данной группы за счет противовоспалительного эффекта снижать проницаемость брюшины, особенно на фоне хирургической инфекции. Известно, что НПВС оказывают положительное влияние на разрешение пареза кишечника, уменьшая отек и воспаление кишечной стенки, обусловленные системной воспалительной реакцией, в частности выбросом медиаторов воспаления – гистамина, простагландинов и др. (Hollmann M., Durieux M., 2000).

Простагландин E_2 , наряду с кортизолом, является мощным катаболическим фактором. Повышение его синтеза в организме стимулирует распад белков, особенно на фоне системной инфекции. НПВС снижают белковый катаболизм за счет угнетения синтеза ПГЕ₂. Этот эффект будет более выраженным при сочетанном использовании продленной эпидуральной анальгезии местными анестетиками и НПВС (внутривенно или внутримышечно). Имеются данные о снижении потерь белка в первые трое суток после обширных абдоминальных операций на 80–85% в сравнении с контрольной группой, при использовании вышеуказанной лечебной тактики (Asoh T. et al., 1987; Barratt S. et al., 2002).

Ранее НПВС практически не использовались в послеоперационном обезболивании пациентов, перенесших операции на органах грудной клетки. В последние годы ситуация несколько изменилась, т. к. были получены данные о положительном влиянии препаратов данной группы на течение послеоперационного периода и у пациентов этого профиля. Метаанализ 20 рандомизированных

контролируемых исследований, включивших 1065 пациентов, перенесших кардиохирургические и торакальные операции, выявил достоверное снижение интенсивности боли и снижение потребности в анальгетиках в первые 24 ч на фоне назначения НПВС (Bainbridge D. et al., 2006). В исследовании «AFIST» периоперационное назначение НПВС достоверно снижало частоту фибрилляции предсердий после кардиоторакальных операций (Ruffin R. et al., 2008), на основании чего был сделан вывод о том, что воспаление является триггером данного осложнения.

Операции АКШ связаны с чрезмерной активацией свертывающей системы. Контакт крови с контуром аппарата искусственного кровообращения способствует активации тромбоцитов, эндотелиальных клеток и ряда факторов свертывания. Вероятность тромбоза коронарных сосудов и шунтов возрастает на фоне уже имеющейся гиперплазии интимы. Известны единичные исследования влияния НПВС на проходимость сосудистых шунтов после АКШ.

В последние годы большой интерес вызывает иммуномодулирующий эффект НПВС. Хирургический стресс-ответ, а также обширная травма тканей изменяют баланс активности Т-клеток-хелперов T_1/T_2 в пользу клеток T_2 . Клетки T_2 секретируют цитокины – интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, а также стимулируют продукцию антител. Клиническое значение стресс-индуцированного дисбаланса T_1/T_2 и связанного с ним изменения продукции цитокинов заключается в повышении восприимчивости организма к инфекции и увеличении риска возникновения аутоиммунных заболеваний. Как известно, ИЛ-6 является одним из основных провоспалительных цитокинов, в то же время ИЛ-10 рассматривается как противовоспалительный цитокин. Баланс продукции вышеуказанных цитокинов является необходимым условием поддержания периоперационного иммунного гомеостаза, поскольку дисбаланс существенно осложняет течение послеоперационного периода (McBride W. et al., 1996).

В исследовании M. Kim и T. Nahm (2001) изучали влияние добавления НПВС (кеторолак) к послеоперационной контролируемой пациентом внутривенной анальгезии (КПА) морфином у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию в условиях общей анестезии энфлюраном, на плазменный уровень ИЛ-6 и ИЛ-10. Отметили достоверное различие в отношении послеоперационного повышения уровня ИЛ-6: $\approx 24,5$ пкг/мл

в группе морфин + кеторолак и $\approx 38,4$ пкг/мл у тех, кто получал морфин в чистом виде. Важно отметить, что суммарная суточная доза кеторолака, обеспечивающая достоверные изменения плазменного уровня ИЛ-6 была достаточно мала (в среднем 35 мг). Концентрация в плазме противовоспалительного ИЛ-10 в группе «чистого» морфина через 4 ч после операции в среднем составляла 5,7 пкг/мл, а у пациенток, получавших комбинацию морфина с кеторолаком, была достоверно выше $\approx 9,3$ пкг/мл.

Простагландин можно рассматривать как триггер послеоперационной иммуносупрессии. Простагландин активирует аденилатциклазу и, соответственно, стимулирует продукцию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Одним из механизмов увеличения продукции ИЛ-6 является повышение уровня цАМФ (Zhang Y. et al., 1988). Таким образом, ингибиторы ЦОГ снижают стресс-индуцированный выброс ИЛ-6 за счет подавления синтеза ПГЕ₂ и цАМФ.

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 играет существенную роль в стресс-модуляции, препятствуя гиперпродукции провоспалительных цитокинов. ПГЕ₂ является индуктором синтеза ИЛ-10 в моноцитах, а ИЛ-10, напротив, подавляет продукцию ПГЕ₂. НПВС способны повышать плазменный уровень ИЛ-10, усиливая таким образом системный противовоспалительный эффект за счет снижения синтеза ПГЕ₂.

Декскетопрофена трометамол (Дексалгин®)

Особый интерес вызывает недавно появившийся в российских клиниках первый стереоизомер из препаратов данной группы, правовращающий (S+) изомер кетопрофена – декскетопрофена трометамол, созданный в 1994 г. и внедренный в клиническую практику в 1998 (таблетированная форма) и 2001 (инъекционная форма) гг.

Рацемический кетопрофен известен как один из наиболее мощных ингибиторов синтеза простагландина, соответственно, обладающий мощным противовоспалительным эффектом. В то же время его назначение (особенно длительное) ассоциируется с достаточно высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных ulcerогенным действием препарата (Laporte J. et al., 2004).

Следует отметить, что анальгетическим эффектом обладает именно правовращающий стереоизомер кетопрофена, в то время как левовращающий изомер такового эффекта лишен. В экспериментальных исследованиях было установлено,

что как раз левовращающий изомер ответствен за ulcerогенную активность препарата (Barbanoj M., Antonijuan R., 2001; Herrero J. et al., 2003). Отсюда возникли предпосылки для предположения, что препарат, содержащий исключительно правовращающий изомер (декскетопрофен), по анальгетическому эффекту не должен уступать рацемическому кетопрофену, но должен превосходить его по безопасности применения.

Декскетопрофена трометамол обладает рядом свойств, которые выгодно отличают его от других НПВС, назначаемых в послеоперационном периоде. Его ингибирующее действие в отношении циклооксигеназы подавляет превращение арахидоновой кислоты в простагландины E₁, E₂, F₁ и F_{2α}, а также тромбоксаны A₂ и B₂, что, в общем-то, и определяет как анальгетический, так и противовоспалительный эффекты препарата.

По мнению зарубежных специалистов (Barbanoj M. et al., 2008), основными преимуществами использования «чистого» изомера НПВС являются:







- Возможность достижения анальгетического эффекта использованием меньших доз препарата в сравнении с его рацемическим предшественником.
- Существенное снижение «метаболической нагрузки» на организм пациента за счет уменьшения количества активных метаболитов.
- За счет исключения «бесполезного» изомера снижается риск проявления побочных эффектов.

Использование изомера оптимизирует фармакокинетический профиль препарата и снижает вариабельность его эффекта. Абсорбция при назначении *per os* происходит намного быстрее (t_{max} 0,25–0,75 ч) в сравнении с рацемическим препаратом (t_{max} 0,5–3 ч). При парентеральном введении декскетопрофен быстро достигает максимальной концентрации в плазме крови, что обеспечивает более быстрое развитие анальгетического эффекта в сравнении с другими препаратами (Leman P. et al., 2003).

Более 99% декскетопрофена связывается белками плазмы. Экскреция осуществляется преимущественно с мочой. Быстрая абсорбция декскетопрофена из ЖКТ обуславливает возможность быстрого перехода с парентерального введения на таблетированный прием препарата в послеоперационном периоде, что соответствует требованиям современной медицины (табл. 2).

Оценивая суммарное клиническое значение данного препарата, традиционно обратимся к данным доказательной медицины. Систематизированный

Таблица 2. Возможная схема лечения острого послеоперационного болевого синдрома дексалгином

После операции	Дексалгин® 50 мг (амп.)	Дексалгин® 25 мг (таб.)
1-й день		
2-й день		
3-й день		
4-й день		
5-й день		

обзор А. Moore и J. Barden (2008) включил 35 исследований, оценивавших эффективность применения декскетопрофена в лечении как острой, так и хронической боли; 10 из них содержали в исследуемых группах 100 и более пациентов. Данные обзора основаны на анализе эффективности купирования болевого синдрома у 6380 пациентов, из которых 3381 получал декскетопрофен. Исследования, посвященные парентеральному введению препарата (внутримышечно или внутривенно), были выполнены у 1111 пациентов, остальные получали декскетопрофен *per os*.

В 29 из 30 исследований была выявлена, по крайней мере, эквипотенциальность декскетопрофена препаратам сравнения.

13 рандомизированных исследований (всего 2135 пациентов, из них 997 получали декскетопрофен) были посвящены изучению эффективности препарата в борьбе с послеоперационной болью. В 8 из этих 13 исследований декскетопрофен применяли у пациентов, перенесших большие ортопедические вмешательства (эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов).

В исследовании А. Zarata et al. (2000), выполненном у пациентов, перенесших ортопедические вмешательства в амбулаторных условиях, послеоперационное обезболивание достигалось назначением декскетопрофена 25 мг или трамадола 50 мг 4 раза в сутки. Было отмечено более быстрое развитие анальгетического эффекта

в группе декскетопрофена. Кроме того, в этой же группе качество обезболивания оценили как «хорошее» или «отличное» 73,3% пациентов, в то время как в группе трамадола – всего 59,2%.

В другом исследовании, сравнивавшем эффективность назначения декскетопрофена 25 мг 3 р/сут и трамадола 50 мг 3 р/сут у пациентов с острой болью в пояснице в течение 7 сут, была выявлена большая эффективность декскетопрофена при купировании боли, связанной с физической активностью, начиная с 4-х сут лечения (Metscher B. et al., 2001). Кроме того, назначение трамадола сопровождалось большим количеством побочных эффектов.

В исследовании S. Peat et al. (2002) сравнивали результаты назначения декскетопрофена 50 мг внутривенно 2 р/сут с трамадолом 100 мг внутривенно 2 р/сут пациентам, перенесшим операции эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов. Первую дозу препаратов вводили приблизительно за 30 мин до выхода пациентов из общей анестезии, повторную – через 6 ч. Пациенты после операции получали КПА морфином. Был отмечен значительно более выраженный морфинсберегающий эффект декскетопрофена.

В сравнительных исследованиях эффект 25 мг декскетопрофена (*per os*) был эквивалентен 50 мг трамадола, 50 мг диклофенака, 500 мг парацетамола в сочетании с 22,5 мг кодеина. При сравнении 25 мг декскетопрофена с 50 мг кетопрофена

в одном из исследований не было выявлено различий, а в двух отмечено преимущество право-вращающего изомера (Schreiber M., 1996; Vidal F. et al., 1999).

Оценка эффекта внутримышечного или внутривенного введения 50 мг декскетопрофена 2–3 р/сут выявила, что он соответствовал таковому при введении 100 мг кетопрофена, 100 мг трамадола, 75 мг диклофенака 2 р/сут (табл. 3). Был отмечен более выраженный опиоидсберегающий эффект в сравнении с диклофенаком.

В исследовании G. Iohom et al. (2002) пациентам назначали 25 мг декскетопрофена *per os* за 24 ч до операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и через 48 ч после нее (группа Д). В группе сравнения в те же сроки назначали плацебо. Все пациенты были оперированы в условиях спинальной анестезии и в послеоперационном периоде получали внутривенно морфин в режиме КПА. Интенсивность боли в группе Д была достоверно ниже на протяжении 15 ч после операции. Время первого требования анальгетика в группе Д составляло 1277 ± 1031 мин, а в группе сравнения – 642 ± 317 мин. Потребность в морфине была достоверно ниже в той же группе через 6 ч ($0,2 \pm 0,06$ и $1,4 \pm 0,85$ мг соответственно) и 48 ч ($10,1 \pm 8$ и $26,2 \pm 20$ мг соответственно).

Интересны данные, свидетельствующие о способности декскетопрофена оказывать иммуномодулирующее действие. В вышеупомянутом исследовании G. Iohom et al. (2002) оценивали способность декскетопрофена оказывать влияние на выраженность хирургического стресс-ответа. Как известно, операции эндопротезирования крупных суставов (в отличие от многих других внеполостных вмешательств) сопровождаются манифестацией стресс-ответа, в особенности его воспалительного компонента, с существенным повышением плазменного уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6.

Повышение плазменной концентрации ИЛ-6 в раннем послеоперационном периоде было существенно менее выражено в группе Д, чем в группе сравнения ($94,4 \pm 70$ и 162 ± 83 пкг/мл).

Наряду с ИЛ-1, ИЛ-6 является важнейшим медиатором воспалительной фазы хирургического стресс-ответа. Значительное повышение плазменной концентрации ИЛ-6 в послеоперационном периоде ассоциируется с увеличением числа осложнений и даже частоты летальных исходов. Более высокая интенсивность боли в группе сравнения может быть, в том числе, связана с более выраженными проявлениями стресс-ответа, отражением чего является высокая концентрация ИЛ-6 в плазме. Кстати говоря, повышение уровня ИЛ-6 в группе сравнения может быть обусловлено и более высокими дозами морфина, которые требовались пациентам данной группы. Известно, что морфин способствует высвобождению ИЛ-6 из моноцитов, стимулированных липополисахаридами (Chao C. et al., 1992).

Что касается оценки частоты побочных эффектов, на основании данных вышеупомянутого обзора A. Moore и J. Barden (2008), она была не высока и не отличалась от таковой у анальгетиков сравнения.

На основании мультицентрового исследования J. Laporte et al. (2004) расчетный риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне назначения декскетопрофена оценивался в 4,9%, в то время как для рофекоксиба и мелоксикама аналогичный показатель составлял 7,2 и 5,7% соответственно.

Исследования, посвященные оценке вероятного влияния декскетопрофена на кровоточивость тканей в послеоперационном периоде выявили, что данный эффект соответствует эффекту плацебо (Hanna M. et al., 2003).

Таблица 3. Эквивалентные дозы декскетопрофена и препаратов сравнения [по: Moore A., Barden J., 2008]

Доза декскетопрофена после ортопедических операций	Эквивалентные дозы
25 мг <i>per os</i>	50 мг трамадола
	50 мг диклофенака
	500 мг парацетамола + 22,5 мг кодеина
	50 мг кетопрофена
50 мг внутримышечно или внутривенно 2–3 р/сут	100 мг кетопрофена 2 р/сут
	100 мг трамадола 2 р/сут
	75 мг диклофенака 2 р/сут

Заключение

Таким образом, НПВС сегодня должны рассматриваться как эффективные препараты для послеоперационного обезболивания, позволяющие купировать болевой синдром после операций малой и средней травматичности, а в комбинации с опиоидными анальгетиками и/или методами регионарной анальгезии – и после операций высокой травматичности. В отличие от опиоидных анальгетиков, НПВС являются препаратами патогенетической

направленности, способными позитивно влиять на течение послеоперационного периода, и должны рассматриваться не только как анальгетики, но и как компонент послеоперационной интенсивной терапии. Безопасность применения НПВС определяется адекватной оценкой состояния больных, учетом имеющихся противопоказаний, кратковременностью назначения, а также выбором оптимальных препаратов данной группы, лишенных ряда побочных эффектов предшественников.

Литература

1. *Apfelbaum J., Chen C., Mehta S.* Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged // *Anesth. Analg.* 2003; 97: 534–540.
2. *Asoh T., Shirasaka C., Uchido I.* Effects of indomethacin on endocrine responses and nitrogen loss after surgery // *Ann. Surg.* 1987; 206: 770–776.
3. *Bainbridge D., Cheng D., Martin J.* NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery // *Can. J. Anaesth.* 2006; 53: 46–59.
4. *Barbanoj M., Antonijoan R.* Clinical pharmacokinetics of dextropropofol // *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40: 245–262.
5. *Barbanoj M., Rosa R., Arbos A., Rico Amaro S.* Dextropropofol trometamol: clinical evidence supporting its role as painkiller // *Expert Rev. Neurother.* 2008; 8: 1625–1640.
6. *Barratt S., Smith R., Kee A.* Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2002; 27: 15–22.
7. *Beattie W., Warriner C., Etches R.* The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgesic morphine regimen reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty // *Anesth. Analg.* 1997; 84: 715–722.
8. *Benhamou D., Berti M., Brodner G.* Postoperative analgesic therapy observational survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central / southern European countries // *Pain.* 2008; 136: 134–141.
9. *Biki B., Mascha E., Moriarty D.* Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis // *Anesthesiology.* 2008; 109: 180–187.
10. *Cabre F., Fernandez M., Calvo L.* Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of S(+)- ketoprofen in vivo // *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 3–10.
11. *Chao C., Hu S., Molitor T.* Morphine potentiates transforming growth factor-beta release from human peripheral blood mononuclear cell cultures // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 262: 19–24.
12. *Coley K., Williams B., DaPos S.* Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs // *J. Clin. Anesth.* 2002; 14: 349–353.
13. *Dolin S., Cashman J., Bland J.* Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data // *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 409–423.
14. *De Kock M.* Update in physiology and pharmacology of analgesia: new drugs and techniques // *Euroanesthesia Congress 2011, Refreshing Course lecture, Amsterdam, June 12, 2011.*
15. *Filos K., Lehman K.* Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change? // *Eur. Surg. Research.* 1999; 31: 97–107.
16. *Fuchs V., Sox H.* Physician's views of the relative importance of thirty medical innovations // *Health Affairs.* 2001; 20: 30–42.
17. *Hanna M., Elliott K., Stuart-Taylor M.* Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dextropropofol trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopedic surgery // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55: 126–133.
18. *Herrero J., Romero-Sandoval E., Caitan G.* Antinociception and the new COX inhibitors: research approaches and clinical perspectives // *CNS Drug Rev.* 2003; 9: 227–252.
19. *Hollmann M., Durieux M.* Local anesthetics and the inflammatory response // *Anesthesiology.* 2000; 93: 858–875.
20. *Hu Y., Liang D., Li X.* The role of interleukin-1b in wound biology // *Anesth. Analg.* 2010; 111: 1525–1542.
21. *Iohom G., Walsh M., Higgins G., Shorten G.* Effect of perioperative administration of dextropropofol on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty // *Br. J. Anaesth.* 2002; 88: 520–526.
22. *Gordon S., Brahim J., Rowan J.* Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 175–183.
23. *Kim M., Hahn T.* Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 are affected by ketorolac as an adjunct to patient-controlled morphine after abdominal hysterectomy // *Clin. J. Pain.* 2001; 17: 72–77.

24. *Kimmel S, Berlin J, Kinman J*. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2002; 11: 113–119.
25. *Larcher A., Laulin J-P., Celerier E*. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems // *Neuroscience*. 1998; 84: 583–589.
26. *Laporte J, Ibanez L., Vidal X*. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus old agents // *Drug Saf.* 2004; 27: 411–420.
27. *Laulin J-P., Maurette P., Rivat C*. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance // *Anesth. Analg.* 2002; 94: 1263–1269.
28. *Leman P, Kapadia Y., Herington J*. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury // *Emerg. Med. J.* 2003; 20: 511–513.
29. *Maier C., Nestler N., Richter H*. The quality of postoperative pain management in German hospitals // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107: 607–614.
30. *Marret E., Kurdi O., Zufferey P*. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled morphine side effects // *Anesthesiology*. 2005; 102: 1249–1260.
31. *McBride W., Armstrong M., McBride S*. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia // *Anaesthesia*. 1996; 51: 465–473.
32. *Metscher B., Kubler U., Jahnel-Kracht H*. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago // *Fortschr. Med. Orig.* 2001; 118: 147–151.
33. *Moore A., Barden J*. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain // *BMC Clin. Pharmacology*. 2008; 8: 1–11.
34. *Oderda G., Evans S., Lloyd J*. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients // *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 276–283.
35. *Peat S., Paredes I., Bertolotti M*. Dexketoprofen-trometamol versus tramadol in the relief of pain following major orthopedic surgery // 10-th World Congress of Pain, IASP; San Diego, USA, 2002; 945: 215.
36. *Polomano R., Dunwoody C., Krenzischer D*. Perspective on pain management in the 21st century // *Pain Management Nurs.* 2008; 9: 3–10.
37. *Ruffin R., Kluger J., Baker W*. Association between perioperative use of NSAIDs and post-cardiothoraci surgery atrial fibrillation, blood transfusion and cardiovascular outcomes: a nested cohort study from the AF Supresion Study Trials (AFIST) I, II and III // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 1131–1136.
38. *Samad K., Moore K., Sapirstein A*. Interleukin-1 β -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity // *Nature*. 2001; 410: 471–475.
39. *Schreiber M*. Double-blind, randomized parallel group comparison of the safety and efficacy of single oral doses of dexketoprofen trometamol salt (12,5 or 25 mg) with racemic ketoprofen (50 mg) and placebo in patients with moderate to severe pain following orthopedic surgery // *Clinical Trial Report*. 1996.
40. *Zapata A., Cegarra F., Artigas R*. Dexketoprofen vs tramadol: randomized double-blind trial in patients with postoperative pain // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 233 (abstract 870).
41. *Vidal F, Martinez E, Montero A*. Clinical trial to assess the analgesic efficacy and safety of LM-1158. TRIS (12,5 and 25 mg tid) and placebo after oral administration in patients with acute post-surgical pain // *Clinical Trial Report*. 1999.
42. *Wheeler M., Oderda G., Ashburn M*. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systemic review // *J. Pain*. 2002; 3: 159–180.
43. *Zhang Y, Lin J, Vilcek J*. Synthesis of interleukin-6 (interferon-beta2/ B-cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by increase in intracellular cyclic cAMP // *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 6177–6182.



Нариндер Раваль, Слободан Глигорьевич, Саввина И. А.
Лечение боли (CD-ROM)

Этой интерактивной публикацией компания «ИнтелТек Мультимедиа» продолжает освежающий цикл лекций на CD, ориентированный на практикующих врачей, ищущих оптимальные подходы к обезболиванию. В основу цикла положен ряд лекций, прочитанных ведущими мировыми специалистами в рамках первой конференции Общероссийской общественной организации регионарной анестезии и лечения острой боли.

2008 г. Цена: 200 руб.

<http://www.critical.ru/shop>