

УДК 616-089.5-031

Н.М. ГОРОБЕЦЬ¹, к. мед. н.; О.А. РЕШІТЬКО¹, М.О. ОДИНЕЦЬ²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;²ВГО Асоціація превентивної та антивейджинг медицини, Київ/

Сучасне знеболення: особливості застосування анальгетиків

Резюме

Питання адекватного знеболення є актуальним для лікарів як хірургічного, так і терапевтичного профілю, адже больовий синдром є проявом багатьох тяжких захворювань та безперечно супроводжує будь-яке оперативне втручання. Група нестероїдних протизапальних засобів давно зарекомендувала себе як така, що має максимально ефективні анальгетики з протизапальною та антипіретичною дією. Кеторолак є одним із представників цієї групи, основною дією якого є саме анальгезуюча. Світовими дослідниками напрацьована велика доказова база, яка підтверджує ефективність кеторолаку як анальгетика. В Україні кеторолак представлений сучасним препаратом Кетолонг-Дарниця[®], в якому він перебуває у вигляді трометаміну. Застосування препарату Кетолонг-Дарниця[®] можливе у вигляді таблеток або розчину для внутрішнього язогового введення, а також поєднання обох способів за необхідності ступінчастої терапії. За даними досліджень саме кеторолак, введений внутрішньом'язово, має максимальну ефективність, подовжений час знеболюючої дії та низьку частоту появи побічних явищ.

Ключові слова: кеторолак, Кетолонг-Дарниця[®], анальгетик, розчин для ін'єкцій

Кожному з нас знайоме відчуття болю, оскільки він може виникати у людей будь-якого віку, статі, роду занять, статури тощо. В основі больових відчуттів лежить реактивність нервової системи, її складна система зв'язків. Розкриваючи суть поняття біль, потрібно, перш за все, зазначити, що це суб'єктивне відчуття кожної людини, яке проявляється на сенсорному та емоційному рівні. Призводить до виникнення такого відчуття може загроза або безпосереднє ушкодження тканин організму. Біль як процес сформувався в ході еволюції, і відомо, що його виникнення спричиняється дією на організм ноцицептивних подразників або ж при порушенні роботи антиноцицептивної системи організму. Виступаючи в ролі певного виду чутливості, біль має свої особливості та, як не дивно, виконує важливі для організму функції. Зокрема, найважливішою для людини функцією, яку несе біль, є захисна. Адже біль є сигналом того, що є загроза або вже відбувається процес ушкодження тканин організму. Звичайно, з болем асоціюється низка негативних процесів, наявність яких підтверджує необхідність використання знеболюючих засобів для боротьби з ним. До таких процесів можна віднести емоційні, вегетативні чи рухові реакції, які супроводжують біль, а також відсутність будь-яких адаптаційних механізмів, які могли б позбавити людину від страждань при відчутті болю.

Класифікація болю

Найчастіше використовують такі класифікації болю.

1. За впливом на організм розрізняють:

- фізіологічний біль – має сигнальну функцію, попереджаючи організм про загрозу цілісності його тканин, завдяки чому вмикаються пристосувальні реакції, спрямовані на захист ушкоджених органів або тканин;
- патологічний біль – несе в собі небезпеку, оскільки призводить до порушення функціонування ушкодженого органа або системи.

2. За тривалістю:

- гострий біль – виникає раптово та швидко зникає при ліквідації больового подразника;
- хронічний біль – має тривалий, виснажуючий характер.

Для виникнення відчуття болю необхідна дія певного больового подразника, який ушкоджує тканини організму. До таких подразників відносять:

- механічні подразники;
- термічні подразники (дія високих температур);
- хімічні подразники (простагландини, серотонін, гістамін, кініні, ацетилхолін та ін.);
- пошкодження нервових провідників.

Однак, оскільки біль є відчуттям суб'єктивним, існують дві теорії його сприйняття. Так, теорія специфічності говорить про те, що біль виникає при подразненні специфічних больових рецепторів – ноцицепторів. Водночас, теорія інтенсивності свідчить про те, що біль виникає при подразненні будь-яких (не тільки больових) рецепторів, у тому випадку, якщо сила ушкоджуючої дії больового подразника є достатньою для порушення цілісності та функції тканин.

Основи патофізіології больового процесу

Ноцицептивні подразнення, які можуть виходити з будь-якої ділянки тіла, модулюються в задніх рогах спинного мозку та передаються висхідною больовою системою (спиноталамічним та спиноретикулоталамічним шляхами) до ядер таламусу, гіпоталамусу та до чутливої кори, де й розвивається перцепція. Також формується певна відповідь, яка реалізується завдяки наявності низхідної антиноцицептивної системи, що представлена корою, підкірковими структурами та нейротрансмітерами. Ця система покликана своєчасно реагувати у відповідь на больовий подразник, мобілізуючи всі основні резерви організму для боротьби з болем. Однак однієї лише антибольової системи може бути недостатньо, оскільки больові стимули можуть бути занадто сильними або ж антиноцицептивна система не здатна досить швидко відреагувати на біль. У такому випадку необхідне втручання зовні – застосування знеболення.

Таким чином, біль є складним процесом, що має різні механізми виникнення та впливає на функціонування організму та емоційний стан людини. Залежно від виду, інтенсивності, характеру та інших характеристик больових відчуттів, підхід до його ліквідації має включати вплив на всі ланки виникнення та передачі больового сигналу.

Основні принципи знеболення

Больовий синдром є одним із найчастіших, з якими зустрічаються лікарі майже будь-якої спеціальності. Саме тому існує багато методів боротьби з ним: психологічні (навіювання, гіпноз та ін.), фізичні (черезшкірна електрична стимуляція нервів, масаж, акупунктура тощо), фармакологічні (призначення анальгетиків різних груп, транквілізаторів та інших препаратів), хірургічні (в тому числі нейрохірургічні). Найпоширенішою практикою є використання фармакологічних препаратів, які мають знеболювальну дію – анальгетиків.

Серед інших груп найкраще зарекомендувала себе група нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) як така, що має в своєму арсеналі засоби з максимально вираженою анальгетичною дією. Кожен із представників цієї групи має свої особливості фармакодинаміки, переносимості організмом та терміну застосування. Однак більшість з них можна поєднати завдяки єдиному механізму дії – всі вони здатні блокувати фермент циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2), пригнічуючи синтез простагландинів, які відіграють ключову роль у процесах формування больового відчуття. Циклооксигеназа каталізує процеси перетворення арахідонової кислоти та утворення хімічних речовин – попередників простагландинів.

Саме препарати з групи НПЗП є найпопулярнішими як серед лікарів, так і серед пацієнтів при боротьбі з болем різного походження, запаленням та підвищеною температурою тіла. При цьому деякі з представників краще проявляють себе як протизапальні засоби (ібупрофен, мелоксикам), інші – мають максимально виражений анальгезуючий ефект (кеторолак). НПЗП розподіляють також за можливою тривалістю лікування, оскільки часто виникає необхідність в короткотерміновій анальгезії чи навпаки – в лікуванні протягом тижнів або ж навіть місяців.

Серед препаратів, призначених для лікування гострого болю, виділяють такі, що мають максимально високу біодоступність, короткий період напіввиведення та мають парентеральну форму застосування (наприклад, кеторолак). Широкий вибір препаратів із групи для лікування болю будь-якого виду, тривалості та інтенсивності виправдовує перше місце у світі за частотою призначення, яке займають НПЗП.

Кеторолак як діюча речовина препарату Кетолонг-Дарниця®

Першою країною, яка розпочала активне застосування кеторолаку, були США; саме тут наприкінці XX сторіччя кеторолак вперше було рекомендовано як ефективний анальгетик. Через невеликий проміжок часу він показав себе з найкращого боку і в інших частинах світу. В Україні кеторолак є діючою речовиною препарату Кетолонг-Дарниця®, що застосовується для ліквідації важкого больового синдрому в таких ситуаціях: післяопераційний біль, хронічний біль, гінекологічний біль, біль при нирковій кольці, біль при онкологічних захворюваннях. В амбулаторних умовах кеторолак також ефективно зменшує головний біль, біль при захворюваннях суглобів тощо.

Процес метаболізму кеторолаку в організмі людини вивчався на здорових волонтерах, що дало змогу максимально глибоко розібратися в його особливостях. В препараті Кетолонг-Дарниця® кеторолак представлений у вигляді триметамінової солі, що пояснюється більш легким розчиненням солі в рідині і швидкому вивільненні діючої речовини. При введенні кеторолаку внутрішньо або за допомогою внутрішньом'язових ін'єкцій він максимально швидко абсорбується в організмі. Препарат має надзвичайно високу спорідненість до білків плазми крові – 99,2%. У здорових людей метаболізм кеторолаку не дуже активний: так, 60% дози препарату залишається у незміненому вигляді, близько 30% – трансформується в полярні метаболіти завдяки процесам кон'югації з гіалуроновою кислотою, 12% – трансформується в Р-гідроксикеторолак [9–11]. Ця кінцева речовина обміну залишає в собі лише 20% від протизапальної активності кеторолаку та менше 1% його анальгезуючого ефекту [12].

92% кеторолаку виводиться з організму через нирки з сечею і лише 6% – з калом. Також він може в мінімальних концентраціях проникати в грудне молоко. Період напіввиведення кеторолаку становить приблизно 4–7 годин [13] залежно від стану організму.

Можливості кеторолаку як анальгетика

Механізм дії кеторолаку полягає в неселективному пригніченні активності ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2 у периферичних тканинах та гальмуванні продукції ейкозаноїдів – модуляторів больової чутливості, терморегуляції та запалення. Незважаючи на те, що кеторолак не впливає на опіоїдні рецептори, його анальгезуюча дія може досягати такого самого рівня, як у наркотичних анальгетиків, що неодноразово було доведено в клінічних дослідженнях. Наприклад, внутрішньом'язове введення кеторолаку в дозі 10 або 30 мг забезпечувало більший анальгезуючий ефект після великих хірургічних втручань порівняно з пентазоцином [5]. При виконанні

стоматологічних втручань кеторолак виявляв кращий знеболювальний ефект, ніж меперидин, при цьому в післяопераційний період протибольовий ефект кеторолаку утримувався довше [6].

Деякі досліджень були присвячені порівнянню анальгезуючого ефекту кеторолаку та морфіну. За їх результатами пацієнти з вираженим больовим синдромом відмічали однаково хорошу ліквідацію болю як при введенні морфіну, так і при використанні різних лікарських форм кеторолаку (у вигляді внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкцій) [7–9]. За результатами деяких дослідників виявлено, що в ранній післяопераційний період використання внутрішньом'язових ін'єкцій кеторолаку в дозі 30 мг було більш ефективним, ніж введення морфіну в дозі 10 мг [10]. При цьому слід зазначити, що залишаючись на одному щаблі з наркотичними анальгетиками за рівнем знеболюючого ефекту, кеторолак не впливає на опіоїдні рецептори, не пригнічує дихальний центр та не має седативної та анксиолітичної дії [11]. В одному з досліджень при порівнянні внутрішньом'язової ін'єкції 30 мг кеторолаку та 12 мг морфіну було виявлено, що ефективність знеболення у цих препаратів була однаковою, проте кількість побічних явищ була значно нижчою при введенні саме кеторолаку [12].

Відсутність побічних ефектів, притаманних опіоїдним анальгетикам також підкріплюється низькою частотою інших побічних явищ: кеторолак не пригнічує моторику травного каналу, не викликає звикання, до нього не розвивається лікарська залежність. При використанні кеторолаку як одного з компонентів загальної анестезії при оперативних втручаннях не виникає нудоти або блювоти, препарат не чинить вплив на дихання пацієнта та не відмічається негативного впливу на швидкість пробудження пацієнта після виходу з анестезії.

Популярним кеторолак також є в стоматології, оскільки зубний біль має надзвичайну інтенсивність і завжди потребує анальгезії. Вибір кеторолаку як препарату першого ряду для ліквідації болю при запальних процесах у ротовій порожнині або при проведенні стоматологічних лікувально-діагностичних процедур зумовлений його високою ефективністю порівняно з іншими знеболюючими засобами. Так, у рандомізованому подвійному багатоцентровому сліпому дослідженні за участі 150 пацієнтів, які перенесли видалення третього моляра, порівнювалася анальгетична дія кеторолаку (в дозі 10 та 20 мг), кетопрофену (50 мг) та плацебо. За результатами дослідження виявлено, що кеторолак в дозі 10 та 20 мг є однаково більш ефективним за своїми знеболюючими властивостями, ніж 50 мг кетопрофену, який, у свою чергу, був ефективнішим за плацебо [13].

Цікавими виявилися також результати дослідження, яке у 2012 році проводили в Індії, під час якого вивчалася ефективність знеболюючих препаратів різних груп та їх комбінацій з метою блокади нижнього альвеолярного нерва у пацієнтів з пульпітом. Порівнювався ефект ібупрофену, кеторолаку, комбінації ацеклофенаку з парацетамолом, етодолаку з парацетамолом та знеболююча дія плацебо. В результаті дослідження виявили, що при премедикації в групі кеторолаку анальгезуючий ефект був найвищим (препарат був ефективним у 70% пацієнтів) порівняно з усіма іншими анальгетиками, що використовувались у дослідженні [14].

Зважаючи на отримані дані цих та багатьох інших досліджень, кеторолак не дарма завоював популярність серед лікарів-стома-

тологів і широко застосовується як для премедикації при стоматологічних втручаннях, так і для ліквідації зубного болю будь-якого походження.

Отже, можна з упевненістю сказати, що на сьогодні кеторолак є одним із найкращих ненаркотичних анальгетиків і може з успіхом використовуватися лікарями багатьох спеціальностей.

Способи введення препарату Кетолонг-Дарниця®

Однією з переваг кеторолаку є його універсальність, оскільки в різних країнах він випускається у різних лікарських формах: пігулки, ампули для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення і навіть у вигляді очних крапель та назального спрею. Найпоширенішим методом введення кеторолаку в Україні є його застосування у вигляді таблеток або внутрішньом'язових ін'єкцій, яким надається перевага порівняно з внутрішньовенним введенням. У практиці лікаря амбулаторного прийому, а також в умовах стаціонару за необхідності призначення дієвого анальгетика препаратом вибору буде Кетолонг-Дарниця®, причому саме у вигляді розчину для внутрішньом'язового введення. Дозування в кожному окремому випадку може різнитися, однак зазвичай застосовуються ін'єкції розчину 30 мг Кетолонг-Дарниця® двічі на добу. Такий вибір лікарської форми препарату зумовлений тим, що кеторолак у складі Кетолонг-Дарниця® поєднаний із високомолекулярною полімерною основою, яка має назву – повідон (полівінілпіролідон). Наявність повідону забезпечує повільний перерозподіл діючої речовини між ним та м'язовими волокнами, завдяки чому реалізується пролонгований знеболюючий ефект. Такий перерозподіл відбувається за таким механізмом: оскільки сам розчин препарату має в своєму складі більшу кількість рідини, ніж м'язові волокна, куди вводиться препарат, це провокує зміну співвідношення концентрації діючої речовини та полімерного носія. Подібний розподіл компонентів препарату забезпечує утворення тривимірної сітки полімерних ланцюгів, яка обмежує контакт кеторолаку з клітинними мембранами, попереджаючи його швидке всмоктування в кров. Анальгезія після такого застосування триває до 10–12 годин. У разі внутрішньовенного способу введення кеторолаку – такого пролонгованого ефекту не спостерігається. При цьому швидкість настання ефекту знеболення є практично однаковою при обох способах ін'єкційного застосування кеторолаку. Завдяки тривалому знеболенню кількість ін'єкцій на добу не перебільшує двох, що максимально зменшує ймовірність виникнення побічних явищ, підвищує комплаєнс та є економічно вигідним для пацієнта.

Висновки

Кетолонг-Дарниця® як представник однієї з найпопулярніших серед лікарів та пацієнтів групи анальгетиків може бути препаратом вибору для лікування больового синдрому при хірургічних втручаннях (у вигляді премедикації, як компонент загальної анестезії або в післяопераційний період), гінекологічних та стоматологічних захворюваннях, а також при лікуванні хронічного або гострого болю будь-якого ґенезу. При цьому ефективність знебо-

лення є порівняною з ефективністю наркотичних анальгетиків, за відсутності великої кількості побічних явищ. Застосування Кетолонгу-Дарниця® можливе у вигляді двох лікарських форм – таблеток або внутрішньом'язових ін'єкцій, які можна поєднувати для проведення ступінчастої терапії. Призначення Кетолонгу-Дарниця® у вигляді розчину для внутрішньом'язового введення є найкращим варіантом при помірному та вираженому больовому синдромі, що дозволяє отримати тривалий знеболюючий ефект.

Список використаної літератури

1. Pharmacologic Properties of Ketorolac Tromethamine: A Potent Analgesic Drug / Francisco J. Flores-Murrieta, Vinicio Granados-Soto // *CNS Drug Rev.* – 1996. – Vol. 2, №1. – P. 75–90.
2. Каратеев А.Е. Кеторолак в клинической практике. Обзор // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2011. – Выпуск №4.
3. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы возникновения острой боли и хронических болевых синдромов // *Materia Medica.* – 1997. – Т. 3, №15. – С. 5–21.
4. Буров Н.Е. Кеторолак как компонент общей анестезии и послеоперационной анальгезии // *РМЖ.* – 2011. – Выпуск №32.
5. Estenne B., Julien M., Charleux H. et al. Comparison of ketorolac, pentazocine, and placebo in treating postoperative pain // *Curr. Ther. Res.* – 1988. – Vol. 43. – P. 1173–1182.
6. Fricke J.R., Angelocci D., Fox K. et al. Comparison of the efficacy and safety of ketorolac and meperidine in the relief of dental pain // *J. Clin. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 32. – P. 370–384.
7. Brown C.R., Moodie J.E., Wild V.M., Bynum U. Comparison of intravenous ketorolac tromethamine and morphine sulfate in the treatment of postoperative pain // *Pharmacotherapy.* – 1990. – Vol. 10. – P. 116s–121s.
8. DeAndrade J.R., Maslanka M., Maneatis T. et al. The use of ketorolac in the management of postoperative pain // *Orthopedics.* – 1994. – Vol. 17. – P. 157–166.
9. Maunukela E.L., Kokki H., Bullingham R.E. Comparison of intravenous ketorolac with morphine for postoperative pain in children // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1992. – Vol. 52. – P. 436–443.
10. Stouten E.M., Houmes R.J., Prakash O. et al. Comparison of ketorolac and morphine for postoperative pain major surgery // *Acra Anaesthesiol. Scand.* – 1992. – Vol. 36. – P. 716–721.
11. Kagi P. A multiple-dose comparison of oral ketorolac and pentazocine in the treatment of postoperative pain // *Curr. Ther. Res.* – 1989. – Vol. 45. – P. 1049–1059.
12. Brown C.R., Mazzulla J.P., Mok M.S. et al. Comparison of repeat doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery // *Pharmacotherapy.* – 1990. – Vol. 10. – P. 455–505.
13. Double-blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain / Olmedo M.V., G lvez R., Vallecillo M. // *Pain.* – 2001. – Vol. 90 (Is. 1–2). – P. 135–141.
14. Jena A., Shashirekha G. Effect of preoperative medications on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: A placebo-controlled clinical study // *J. Conserv. Dent.* – 2013. – Vol. 16. – P. 171–174.
15. Jung D., Mrosczak U., Wu A. et al. Pharmacokinetics of ketorolac and p-hydroxyketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac tromethamine // *Pharm. Res.* – 1989. – Vol. 6. – P. 62–65.
16. Mrosczak E.J., Lee F.W., Combs D. et al. Ketorolac tromethamine absorption, distribution, metabolism excretion, and pharmacokinetics in animals and humans // *Drug Met. Dispos.* – 1987. – Vol. 15. – P. 618–626.
17. Sarnquist F.H., Mrosczak E.L., Sevelius H. Absorption and metabolism of a new anti-inflammatory analgesic agent // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1981. – Vol. 29. – P. 280.
18. Muchowski J.M., Unger S.H., Ackrell J. Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of 5-aryl-2,3-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrole-carboxylic acid (RS-37619) // *Agents and Actions.* – 1982. – Vol. 12. – P. 684–690.
19. Jung D., Mrosczak E.J., Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine after intravenous, intramuscular, and oral administration // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 35. – P. 423–425.

Стаття надійшла в редакцію: 22.01.2015
Стаття пройшла рецензування: 30.01.2015
Стаття прийнята до друку: 19.02.2015

Резюме

Современное обезболивание: особенности применения анальгетиков

Н.М. Горобец¹, Е.А. Решитько¹, М.А. Одинец²

¹Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ
²ВГО Асоціація превентивної і антиейджинг медицини, Київ

Вопрос адекватного обезболивания актуален для врачей как хирургического, так и терапевтического профиля, поскольку болевой синдром является проявлением многих тяжелых заболеваний, и, безусловно, сопровождается любым хирургическим вмешательством. В группе нестероидных противовоспалительных препаратов имеются максимально эффективные анальгетики с противовоспалительным и антипиретическим действием. Кеторолак – один из представителей этой группы, основным действием которого является обезболивающий эффект. Исследователями разных стран нарабатана большая доказательная база, которая подтверждает эффективность кеторолака в качестве анальгетика. В Украине кеторолак представлен современным препаратом Кетолонг-Дарниця®, в котором он находится в виде трометамин. Использование препарата Кетолонг-Дарниця® возможно в виде таблеток или раствора для внутримышечного введения, а также совместного их применения при необходимости проведения ступенчатой терапии. По данным исследований именно кеторолак при внутримышечном введении показывает максимальную эффективность, пролонгированное время обезболивающего действия и низкую частоту возникновения побочных эффектов.

Ключевые слова: кеторолак, Кетолонг-Дарниця®, анальгетик, раствор для инъекций

Summary

Up-to-date Pain Control: Administration Details of Pain Relievers

N. Gorobets¹, O. Reshitko¹, M. Odinets²

¹O. O. Bogomolets National Medical University
²NGO «Association of the Preventive And Anti-Aging Medicine»

The question of adequate analgesia is actual for doctors of a surgical, and therapeutic profile as the pain syndrome is manifestation of many serious diseases, and, certainly, accompanies any surgical intervention. The group of non-steroidal anti-inflammatory drugs provides as having in the list the most effective analgesics with anti-inflammatory and antipyretic action. Ketorolac is one of representatives of this group with the analgesic effect. Researchers of the different countries acquired large evidential base which confirms efficacy of a ketorolac as an analgesic drug. In Ukraine ketorolac is presented by a modern drug Ketolong-Darnitsa®, where ketorolac is presented as a trometaminum. Use of Ketolong-Darnitsa® is possible in the form of tablets or solution for intramuscular injections both, and also their combined use if it is need of carrying out step-down therapy. According to researches, ketorolac, when it using with intramuscular injections, shows maximum efficacy, the prolonged time analgesic action and the low frequency of side effects.

Keywords: keto olac, Ketolong-Darnitsa®, analgesic, solution for injections

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Received: 22.01.2015
Reviewed: 30.01.2015
Published: 19.02.2015