

Ю.Г. Коленко

Нестероидные противовоспалительные препараты как компонент комплексной терапии боли

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Цель: определение сравнительной обезболивающей эффективности и безопасности Кеторола и натрия Метамизола на этапах комплексного лечения стоматологических заболеваний воспалительного генеза, которые сопровождаются болевым синдромом разной интенсивности.

Методы. Проведены комплексные клинико-лабораторные исследования 558-и больных со стоматологическими заболеваниями воспалительного генеза, сопровождавшиеся болевым синдромом различной интенсивности.

Результаты. Полученные в ходе исследований данные свидетельствуют о высокой эффективности Кеторола в тех клинических ситуациях, когда необходимо купировать боль. Более выраженным и длительным обезболивающим действием обладает Кеторол, чем Метамизол.

Выводы. Кеторол обладает выраженным обезболивающим свойством, хорошо переносится пациентами, не оказывая раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт. Это дает основание рекомендовать использовать данный препарат при терапии стоматологических заболеваний воспалительного генеза, сопровождающихся болевым синдромом.

Ключевые слова: стоматологические заболевания воспалительного генеза, сопровождающиеся болевым синдромом, боль, Кеторол, натрий Метамизола.

Вступление

Проблема боли занимает одно из ведущих мест в современной стоматологии и является предметом мультидисциплинарных исследований. В настоящее время проводится интенсивное изучение боли как с точки зрения понимания механизмов ее формирования, так и с точки зрения терапевтических подходов к коррекции. Очевидно, что боль не только симптом большинства заболеваний, но и сложный психофизиологический феномен, вовлекающий механизмы регуляции и формирования эмоций, моторных, вегетативных и гуморальных проявлений. Возникновение боли обусловлено сложным взаимодействием периферических и центральных нейрофизиологических механизмов конвергенции, суммации, соотношения ноцицептивных и антиноцицептивных афферентных сигналов, возникающих на различных уровнях центральной нервной системы (ЦНС). Таким образом, в нормальных условиях существуют гармоничные взаимоотношения между ноцицептивной и антиноцицептивной системами, которые нарушаются за счет либо дополнительной активации ноцицептивной системы, либо недостаточной функции антиноцицептивной системы [2].

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) термин «боль» определяет как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое аналогично такому повреждению». Боль классифицируется как острая, когда она предупреждает об опасности, или хроническая, когда она становится симптомом, ухудшающим качество жизни и, следовательно, теряет свою защитную функцию. Боль считается хронической, когда она длится более трех-шести месяцев. Боль всегда субъективна, и ее конечная оценка определяется местом и характером повреждения, природой повреждающего фактора, психологическим состоянием человека и его индивидуальным жизненным опытом [2].

В соответствии с физиологическими и патологическими механизмами боль бывает ноцицептивной, невропатической или психогенной. Ноцицептивная боль

вызвана выделяемыми в месте воспаления аллогенными веществами, которые снижают порог возбуждения и приводят к формированию нервных импульсов. Нейропатическая определяется как хроническая боль, вызванная повреждением, которое влияет как на центральную, так и на периферическую соматосенсорную нервную систему. Психогенная боль встречается редко и может быть диагностирована при наличии психопатогенетических факторов, таких как истерия и депрессия. В стоматологии чаще всего наблюдается ноцицептивная боль.

Лечебные мероприятия по купированию острой боли прежде всего должны учитывать выраженность болевого синдрома и его витальную значимость для состояния пациента. Следовательно, основной целью должно стать быстрое и надежное достижение терапевтического эффекта. Учитывая потенциально короткую продолжительность лечения и вполне определенную мишень воздействия, выбор лекарственного средства всегда должен базироваться в первую очередь на гарантиях терапевтического эффекта. В то же время, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, лекарственную терапию боли, имеющей тенденцию к хронизации, следует проводить поэтапно, в соответствии с тем, насколько выраженным является страдание пациента и насколько оно влияет на качество его жизни. В связи с этим разработка рациональной фармакотерапии боли должна осуществляться с учетом потенциальной анальгетической эффективности отдельных лекарственных средств либо возможности поэтапного расширения терапевтической активности [3]. Если врач оценивает боль как ноцицептивную, то наилучшими средствами для ее лечения будут нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Выбор наиболее подходящей лекарственной терапии НПВП зависит от эффективности препаратов, продемонстрированной в клинических исследованиях, их переносимости, профиля пациента и побочных эффектов для конкретных групп населения, например, пожилых, а также лекарственного взаимодействия в случае комбинированной терапии.

Хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, удобство применения и финансовая доступность НПВП по достоинству оценены современной медициной [4, 5].

Спектр применяемых в настоящее время в медицинской практике лекарственных препаратов, созданных на основе НПВП, чрезвычайно широк: кислота ацетилсалициловая (аспирин), диклофенак-натрий (вольтарен, ортофен и др.), ибупрофен (бруфен, нурофен и др.), индометацин (метиндол), кетопрофен (артрозил, ОКИ), кеторолак (кеталгин, кетанов, кеторол), лорноксикам (ксефокам), мелоксикам (мовалис), напроксен (алив, налгезин), нимесулид (нимесил, найз), пироксикам, цефекоксид (целебрекс) и др. НПВП выпускаются в различных лекарственных формах для системного и местного применения, их вводят в состав комплексных препаратов для резорбтивного (пенталгин, солпадеин, темпалгин, кофидил, седалгин, колдрекс и др.) и местного (хोलисал, мундизал-гель и др.) применения [6, 9, 12].

Еще в 1971 году Дж. Вейн показал, что в основе механизма действия НПВП лежит блокада циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, играющего фундаментальную роль в метаболизме арахидоновой кислоты, регулирующего синтез из ненасыщенных жирных кислот простагландинов (ПГ), простаглицина (ПГИ2) и тромбосана (ТхА2), чем обусловлено их влияние на болевой синдром, течение воспалительного процесса, лихорадку и гемостаз [9, 15].

В анальгетическом действии НПВП имеет значение не только периферический компонент, обусловленный угнетением синтеза ПГ и других медиаторов не только в очаге воспаления, что приводит к снижению содержания эндоперекисей, свободных радикалов, торможению перекисного окисления липидов, уменьшению экссудации и отека тканей в очаге воспаления или повреждения, ослаблению механического давления на ноцицепторы и устранению гипералгезии [1, 8, 16], но и центральный компонент, влияющий на синтез ПГ (особенно ПГЕ2) в нейронах и глиальных клетках спинного мозга и в структурах ЦНС, которые тормозят развитие вторичной гипералгезии, предотвращают формирование болевой памяти и препятствуют хронизации боли [6, 8, 9, 15]. Анальгетическое действие этих препаратов наиболее выражено при болях легкой и умеренной интенсивности.

При выборе НПВП и схемы его применения для снятия боли воспалительного генеза необходимо учитывать, что выраженность болеутоляющего эффекта НПВП не всегда совпадает с их противовоспалительной активностью (McComack K., 1994) и по скорости развития противовоспалительное действие отстает от анальгезирующего эффекта. Обезболивающее и жаропонижающее действие наступает уже через 0,5–2 часа после однократного применения, антиагрегантное – через один час, в то время как противовоспалительное действие развивается только через 3–4 дня при регулярном применении препарата [5]. При острой боли рекомендуют начинать лечение с использования высокой дозы короткодействующего анальгетика, снижая ее при достижении эффекта. При упорной хронической боли преимущество имеют препараты длительного действия, применяемые 1–3 раза в день, с более высокой степенью безопасности.

Выраженной болеутоляющей активностью обладают декскетопрофен, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам, что позволяет использовать их при болях воспалительного характера, травмах, в пред- и послеоперационный период [10, 11, 13]. Кеторолак (Кеторол) – производное аридуксусной кислоты, неселективный ингибитор циклооксигеназы. Одним из основных механизмов действия Кеторола, как и других НПВП, является подавление синтеза простагландинов (Е) посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Простагландины имеют большое значение

при развитии воспаления, боли и лихорадки. После открытия двух изоферментов циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 стало ясно, что основную роль в борьбе с воспалением и болью играет блокада ЦОГ-2. Кеторол относится к неселективным ингибиторам ЦОГ, т. е. он практически одинаково подавляет активность как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. В последнее время появилось много новых представителей из группы НПВП – высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, однако интерес к Кеторолу сохраняется в практической медицине по сей день, так как есть данные, что выраженный обезболивающий эффект кеторолаков связан с ингибированием ЦОГ-1, уровень которой также повышается при болевом синдроме. Это связано и с тем, что он является одним из наиболее мощных обезболивающих препаратов среди всех НПВП и по силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином, однако не действует на опиатные рецепторы, поэтому не вызывает побочных реакций со стороны ЦНС, угнетение дыхания и парез гладкой мускулатуры [14]. Во время применения Кеторола, как и всех НПВП, возможны побочные реакции, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта, поэтому его следует принимать только для кратковременного купирования выраженного болевого синдрома, согласно инструкции. Препарат быстро всасывается, обладает высокой биодоступностью (80–100 %). Кеторол связывается с белками плазмы (около 99 %); основной путь метаболизма Кеторола – связывание с глюкуроновой кислотой; выводится почками (90 %) и кишечником (10 %). Продолжительность действия препарата – 6–10 часов. Выпускается в двух формах: таблетки для приема внутрь по 10 мг и раствор для парентерального введения, который можно использовать в/в и в/м, в ампулах по 30 мг/1 мл.

Показания к применению Кеторола

- **Для премедикации – за 40–60 мин до операции:**
 - уменьшается потребность в анальгетиках во время операции;
 - снижается обезболивающая доза в послеоперационный период.
 - **В пародонтологии:**
 - Ранний послеоперационный период – после удаления зубов, пародонтологических операций, на этапах имплантации.
 - ГП обострившегося течения.
 - Язвенный гингивит.
 - Кратковременное купирование умеренных и сильных острых болей любого происхождения и локализации.
 - Пародонтальные боли после депульпирования зубов и др.
 - **В эндодонтии:**
 - Зубная боль при пульпитах, периодонтитах.
 - Во время и после эндодонтических вмешательств – инструментальной и медикаментозной обработки корневых каналов.
 - **Для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта:**
 - Язвенно-некротический стоматит.
 - Герпетическое поражение СОПР.
 - Боли при опоясывающем лишае.
 - **В неврологии (нейростоматологии):**
 - Острые невралгии.
 - Невриты.
 - Ганглиониты.
 - Купирование приступов мигрени.
- Режим дозирования Кеторола:
- В/м – 30 мг – разовая доза, в/м – 60 мг – максимальная разовая доза. Интервал – каждые 4–6 ч. 120 мг – полная суточная доза. Курс – не более 5-ти суток.
 - В таблетках – по 1–2 таблетки (10–20 мг) с интервалом 6 часов, не более 60 мг в сутки.

Противопоказания к применению Кеторола:

- Повышенная чувствительность к препарату или другим препаратам группы НПВП.
- Ангионевротический отек в анамнезе, бронхиальная астма.
- Язвенная болезнь.
- Одновременный прием других НПВП (возможна суммация побочных эффектов).
- Прием детьми младше 16-ти лет.

Учитывая вышеизложенное, **целью** настоящего исследования являлось определение сравнительной обезболивающей эффективности и безопасности Кеторола и Метамизола натрия на этапах комплексного лечения стоматологических заболеваний воспалительного генеза, которые сопровождаются болевым синдромом разной интенсивности.

Материалы и методы исследования

На кафедре терапевтической стоматологии НМУ была проведена серия клинических наблюдений применения в комплексной терапии различных стоматологических заболеваний нестероидных противовоспалительных препаратов «Найз» и «Кеторол» [7].

В клинике кафедры под наблюдением находились 558 пациентов с различными стоматологическими заболеваниями, в симптоматике которых присутствует болевой синдром различной интенсивности.

Все пациенты обследовались по стандартной схеме. Она включала клинические и лабораторные методы исследования. Исследования проводились до лечения и через 3–5–7–10 дней с момента начала лечения.

Всем больным назначали соответствующую данным заболеваниям стандартную схему лечения. В качестве нестероидных противовоспалительных препаратов назначали по показаниям Метамизол и Кеторол.

Результаты исследования

Полученные в ходе исследований данные свидетельствуют о высокой эффективности Кеторола в тех клинических ситуациях, когда необходимо купировать боль. При сравнении оказалось, что в группе с приемом Метамизола эффективность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила $54,6 \pm 1,4$; Кеторола – $70,3 \pm 1,3$. Снижение интенсивности болевого синдрома на 50 % и

более отметили 67,9 % пациентов в группе приема Метамизола и 82,4 % – Кеторола. При этом Метамизол приносил заметное уменьшение боли через $26,9 \pm 0,47$ мин, Кеторол – $12,4 \pm 0,33$ мин (таблица).

Среднее время развития обезболивающего эффекта Кеторолака 17,6 мин, а Метамизола 26,92 мин. (рис. 1). Продолжительность действия Кеторола 10 часов, а Метамизола 5 часов (рис. 2).

Количество препарата при повторном приеме для купирования боли в группе больных, получавших Кеторол, было значительно меньше, чем в группе больных, получавших Метамизол (рис. 3).

В обеих группах побочные эффекты развивались редко и были нетяжелыми. У пациентов, получавших Метамизол, побочные эффекты развились у 24-х человек (10,86 %). В основном это были жалобы на

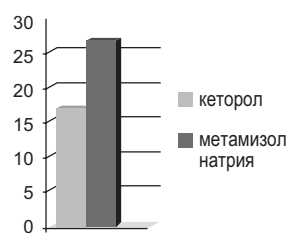


Рис. 1. Среднее время обезболивания (мин).

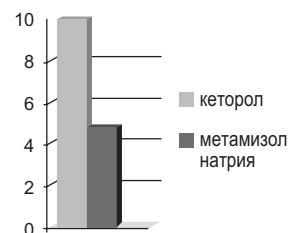


Рис. 2. Продолжительность действия (ч).

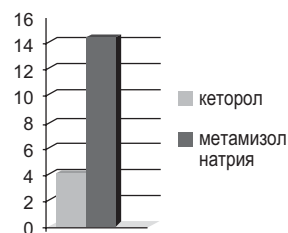


Рис. 3. Количество препаратов при повторном приеме для купирования боли.

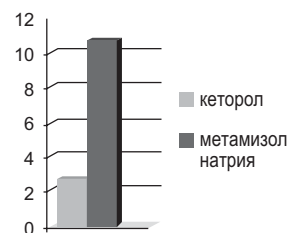


Рис. 4. Частота возникновения побочных эффектов (%).

Эффективность обезболивающих средств при болевом синдроме различной интенсивности

Таблица

Показатель	Эффективность лечения	
	Метамизол (анальгин), n = 240	Кеторолак (Кеторол), n = 318
ВАШ: динамика боли	54,6±1,4	70,3±1,3
Уменьшение боли на более чем 50 %	163 (67,9 %)	262 (82,4 %)
Шкала облегчения боли		
нет эффекта	21 (8,75 %)	0
немного уменьшилась	41 (17,1%)	34 (10,7 %)
уменьшилась	135 (56,2%)	103 (32,4 %)
сильно уменьшилась	43 (17,9 %)	137 (43,1 %)
исчезла	0	44 (13,8 %)
Средний балл (M±m)	1,8±0,05	2,6±0,05
Среднее время обезболивания, (M±m), мин	26,9±0,47	12,4±0,33

Примечание: p > 0,05 (отсутствуют достоверные межгрупповые отличия).

проявления желудочно-кишечной диспепсии. У пациентов, получавших Кеторолак, побочные эффекты наблюдались несколько реже – у 6-ти человек (2,7 %). При этом у 3 пациентов отмечено развитие крапивницы, у 2-х – желудочно-кишечной диспепсии, у одного – головокружения (рис. 4).

Таким образом, Кеторолак (Кеторол) обеспечивает высокую эффективность, быстрое и длительное обезболивание, низкий риск развития побочных эффектов.

Заключение

Полученные в результате клинических наблюдений данные показывают, что Кеторол обладает выраженным обезболивающим действием, хорошо переносится пациентами, не оказывая раздражающего действия на ЖКТ. Это дает основание рекомендовать данный препарат при терапии стоматологических заболеваний воспалительного генеза, сопровождающихся болевым синдромом разной интенсивности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барер Г.М., Зорян Е.В. (общ. ред.) Рациональная фармакотерапия в стоматологии. Руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2006. – С. 87–100.
2. Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. – М.: Издательство РАМН, 2012; 512 с.
3. Зорян Е.В., Рабинович С.А. Основные направления профилактики и устранения боли в амбулаторной стоматологии // Российская стоматология. Научно-практический журнал. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 22–28.
4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – Москва: ЭКО-ПРЕСС, 2009, 178 с.
5. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). – М.: Изд-во «Анко», 2000. – 143 с.
6. Овечкин А.М. Нестероидные противовоспалительные средства в анестезиологии и хирургии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2; 2009. – Т. 3, № 2. – С. 5–14.
7. Сидельникова Л.Ф., Коленко Ю.Г., Линовицкая О.В. Проблема «сбалансированной анальгезии» в стоматологии и возможности ее решения с применением препарата «Кеторол» // Современная стоматология, 2005. – № 3. – С. 27–30.
8. Сохов С.Т., Аксамит Л.А., Вица Г.В., Воробьева Е.И., Цветкова А.А. Применение нестероидных противовоспалительных средств для лечения стоматологических заболеваний. – М.: 2011. – 96 с.
9. Щекина Е.Г. Механизмы действия и применение современных НПВС // Провизор, 2007, 11: 38–41.
10. Ушкалова Е.А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства – новый взгляд на эффективность и безопасность // Фарматека. – 2006. – № 7 (85). – С. 31–36.
11. Barber F., Gladu D. Comparison of oral ketorolac and hydrocodone for pain relief after anterior cruciate ligament reconstruction // Arthroscopy. – 1998. – Vol. 14 (6). – P. 605–612.
12. Caldwell B., Aldington S., Shirtcliffe P. et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and metaanalysis // J. R. Soc. Med. – 2006. – V. 99. – P. 132–140.
13. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase // JAMA. – 2006. – V. 296. – № 13. – P. 1–12.
14. Moeller C., Pawlowski J., Pappas A.L. et al. The safety and efficacy of intravenous ketorolac in patients undergoing primary endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blinded clinical trial // Int. Forum Allergy Rhinol. – 2012. – Vol. 2 (4). – P. 342–347.
15. Mireku-Boateng A.O. Intravenous ketorolac significantly reduces the pain of office transrectal ultrasound and prostate biopsies // Urol. Int. – 2004. – Vol. 73 (2). – P. 123–124.
16. White P. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2008. – 9 (1). – 76–82.
17. Yagiela J. A., Dowd F. J., Neidle E. A. (ed). Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 5-th ed // Mosby, Inc. – 2004: p. 331–364, 565–572.

Нестероїдні протизапальні препарати як компонент комплексної терапії болю

Ю.Г. Коленко

Мета. Визначення порівняльної знеболюючої ефективності та безпечності Кеторолу та натрію Метамізолу на етапах комплексного лікування стоматологічних захворювань запального генезу, які супроводжуються болевим синдромом різної інтенсивності.

Методи. Проведено комплексні клінічно-лабораторні дослідження 558-и хворих зі стоматологічними захворюваннями запального генезу, які супроводжувалися болевим синдромом різної інтенсивності.

Результати. Отримані в ході досліджень дані свідчать про високу ефективність Кеторолу в тих клінічних ситуаціях, коли необхідно купірувати біль. Більш виражену і тривалу знеболюючу дію має Кеторол, ніж Метамізол.

Висновки. Кеторол має виражену знеболюючу дію, добре переноситься пацієнтами, не маючи подразнюючої дії на шлунково-кишковий тракт. Це дає підставу рекомендувати даний препарат при терапії стоматологічних захворювань запального генезу, що супроводжуються болевим синдромом.

Ключові слова: стоматологічні захворювання запального генезу, які супроводжуються болевим синдромом, біль, Кеторол, натрій Метамізолу.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a component of combined therapy of pain

Y. Kolenko

Purpose. Determination of comparative analgesic efficacy and safety Ketorol and Metamizol sodium on the stages of complex treatment of dental diseases of inflammatory genesis, accompanied by pain of varying intensity.

Methods. Clinical and laboratory examinations of 558 patients with dental diseases of inflammatory genesis, accompanied by pain of varying intensity are made.

Results. Obtained during carried out researches data indicate to high efficiency Ketorol in those clinical situations where it is necessary stop the pain. Ketorol has more pronounced and prolonged anesthetizing effect than Metamizol sodium.

Conclusions. Ketorol have pronounced anesthetizing property, it is well tolerated by patients, without causing irritation to the gastro-intestinal tract. It gives the reason to recommend its medications in the therapy dental diseases of inflammatory genesis, accompanied by pain.

Key words: dental diseases of inflammatory genesis, which attend with painful syndrome, pain, Ketorol, Metamizol sodium.

Коленко Юлия Геннадиевна – канд. мед. наук,

доцент кафедры терапевтической стоматологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.

Адрес: ул. Зоологическая, 1, г. Киев, Украина, 03057. Тел.: 044-483-13-20. E-mail: kolenko@i.ua