



Актуальные возможности препарата ОКИ в лечении болевого синдрома различной степени выраженности

Согласно эпидемиологическим данным, болевой синдром – вторая по частоте причина временной нетрудоспособности и пятая – госпитализации. В современной клинической практике в борьбе с болью наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Вопросам подбора препаратов из широкого спектра НПВП, особенностям их применения в гинекологической практике, аспектам безопасности терапии был посвящен симпозиум «Болевой синдром в практике акушера-гинеколога: современный взгляд на проблему», состоявшийся в рамках V Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика в эпицентре женского здоровья».

Болевой синдром: европейская концепция решения проблемы



Академик РАМН
В.Н. Серов

В своем выступлении президент Российского общества акушеров-гинекологов, руководитель отделения восстановительного лечения ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова», академик РАМН, д. м. н. В.Н. СЕРОВ остановился на физиологических механизмах возникновения боли. Боль представляет собой защитную реакцию организма. Ее причиной чаще всего является воспаление, которое характеризуется активацией клеток иммунной системы, циклооксигеназы (ЦОГ), простагландина E2, каскадом цитокинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)), нарушением терморегуляции и лихорадкой. В большинстве случаев боль появляется в связи со стимуляцией периферических структур – ноцицепторов. По словам Владимира Николаевича Серова, они, по сути, не являются рецепторами, а скорее – свободными периферическими окончаниями чувствительных волокон: миелинизированных (А-типа) и немиелинизированных (С-типа). Аfferентные нейроны, отходящие от периферических окончаний этих волокон, входят в позвоночный столб в составе задних корешков спинного мозга. Нервные клетки,

Симпозиум «Болевой синдром в практике акушера-гинеколога: современный взгляд на проблему»

вовлеченные в процесс передачи ноцицепторной информации в вышележащие центры, локализуются в задних рогах спинного мозга.

Считается, что восприятие боли и активацию афферентных и эфферентных сигналов регулирует таламус. Он селективно отправляет информацию об ощущениях в различные части коры головного мозга, поскольку из одной области таламуса сигналы могут быть доставлены в несколько ее регионов. Ряд гинекологических заболеваний, например дисменорея, эндометриоз, сопровождаются выраженным болевым синдромом. При воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) боль напрямую связана с выбросом медиаторов воспаления, вызванным действием патогенных и условно-патогенных возбудителей и приводящим к образованию отека, альтерации, застойных явлений вследствие механического сдавления тканей и затруднения оттока крови из патологического очага. Болевой синдром отмечается при различных онкологических заболеваниях, в том числе и в гинекологической практике – в 50% случаев пациентки жалуются на боль на всех стадиях развития опухолевого процесса. Любое хирургическое вмешательство всегда влечет за собой значительное повреждение тканей, что вызывает выброс медиаторов воспаления и возникновение послеоперационных болей.

Как отметил академик РАМН В.Н. Серов, фармакотерапия кратковременных, периодически возникающих болей предполагает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые, подавляя синтез цитокинов, влияют на течение воспалительного процесса в целом. Основным механизмом действия НПВП и их обезболивающего и противовоспалительного эффектов является ингибирование ЦОГ, которая катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины F, D, E, простаглицлины и тромбоксаны. НПВП также блокируют высвобождение медиаторов воспаления макрофагального и нейтрофильного происхождения, опосредованно связанных с простагландинами.

НПВП представляют собой обширную группу препаратов, состоящую из нескольких подгрупп, но академик РАМН В.Н. Серов акцентировал внимание участников симпозиума на фармакологических свойствах лизиновой соли кетопрофена (препарат ОКИ). Кетопрофен в соединении с лизином, впервые появившийся на фармацевтическом рынке в 1973 г., является признанным НПВП с проверенной эффективностью при лечении воспалительных заболеваний, а также при купировании выраженного болевого синдрома различного генеза. Лизиновая соль кетопрофена обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим свойствами, быстрым началом действия и хорошей переносимостью. Препарат уменьшает боль за счет периферического действия посредством мощного

Благодаря мощному противовоспалительному, обезболивающему и жаропонижающему действию препарат ОКИ обеспечивает надежный контроль болевого синдрома в терапевтической и хирургической практике. Лишнее подтверждение тому – более чем 15-летняя практика применения ОКИ в Италии в качестве одного из основных компонентов противовоспалительной терапии у более чем 20 млн пациентов с доказанной эффективностью при купировании болевого синдрома различной степени выраженности и локализации.

противовоспалительного эффекта, что является его общим свойством с другими НПВП, а также за счет центрального действия, которое у кетопрофена особенно выражено. ОКИ уже через 15 минут после приема проходит через гематоэнцефалический барьер и остается в стабильной сывороточной концентрации от 2 до 18 часов. В отличие от других НПВП, препарат обладает еще одним механизмом действия, который заключается в регуляции синтеза и метаболизма нейроактивных веществ, играющих ключевую роль в передаче импульсов к афферентным ноцицептивным нейротрансмиттерам в задних рогах спинного мозга.

Недавно открытое свойство простагландинов способствовать возникновению и поддержанию сенсibilизации нервных клеток дает рациональное объяснение двойного механизма центрального и периферического обезболивания ОКИ. Лизиновая соль кетопрофена, блокируя ЦОГ и снижая синтез простагландинов, предотвращает развитие сенсibilизации и возникновение хронической боли. Как пояснил докладчик, соединение с аминокислотой лизина привело к значительному улучшению фармакокинетических свойств молекулы кетопрофена: улучшилась растворимость препарата, стало возможным получение пероральных жидких лекарственных форм, обеспечивающих более быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта и, соответственно, достижение более быстрого лечебного эффекта. Кроме того, переносимость лизиновой соли кетопрофена по сравнению с кетопрофеном улучшилась почти в два раза.

Лизиновая соль кетопрофена (ОКИ) имеет различные формы выпуска: гранулы для приготовления раствора для перорального применения (один пакетик (саше) содержит 80 мг лизиновой соли кетопрофена, что соответствует 50 мг кетопрофена),

ЛСК при пероральном приеме достигает максимальной концентрации в плазме через 15 минут после приема, а кетопрофен – только через 60 минут

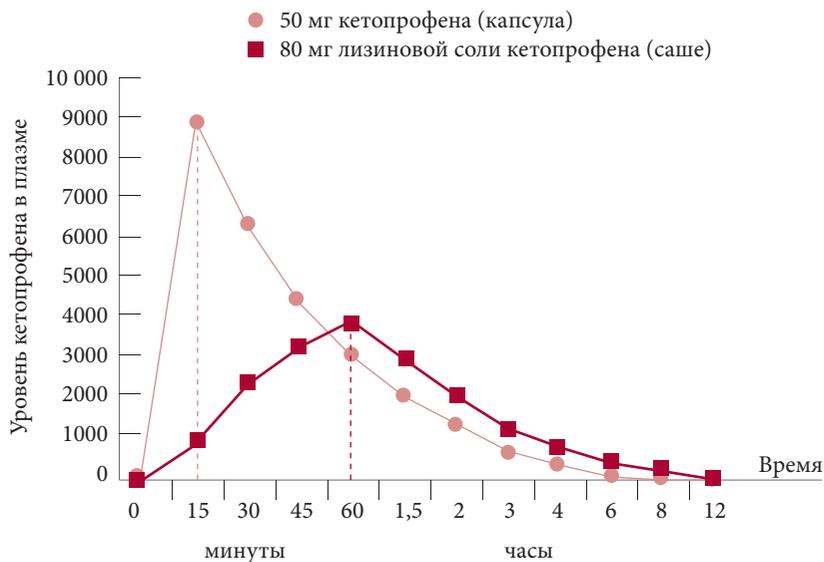
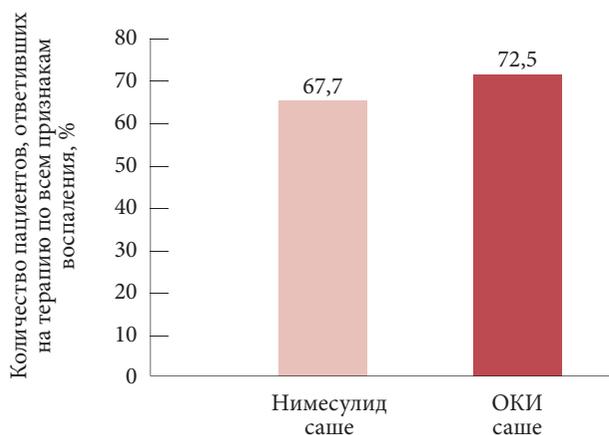


Рис. 1. Быстрое всасывание лизиновой соли кетопрофена (ЛСК) по сравнению с кетопрофеном*

* Natale F. Bioavailability and pharmacokinetic of ketoprofen after oral administration as ketoprofen lysine salt granular formulation (single and repeated dose) versus ketoprofen acid in capsules. Data on file, 1991.



Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование 327 пациентов, 7–10 дней терапии

Рис. 2. Сравнение терапевтических эффектов ОКИ и нимесулида*

* Bellussi L. et al. Antiphlogistic therapy with ketoprofen lysine salt vs nimesulide in secretory otitis media, rhinitis/rhinosinusitis, pharyngitis/tonsillitis/tracheitis // Note di Terapia Otorinolaringol. 1996. Vol. 46. P. 49–57.

суппозитории ректальные (в 1 суппозитории для взрослых содержится 160 мг лизиновой соли кетопрофена).

Препарат предназначен для симптоматического лечения воспалительных заболеваний с выраженным болевым синдромом. Данные клинических исследований биодоступности ОКИ продемонстрировали, что абсорбция кетопрофена после перорального приема ОКИ происходит быстрее (средняя пиковая концентрация достигается в плазме через 15 минут), чем после приема кетопрофена в капсулах (средняя пиковая концентрация в плазме достигается через 60 минут) (рис. 1). Период полувыведения лизиновой соли кетопрофена составляет 2 часа. Повторное введение 80 мг ОКИ каждые 8 часов не вызывает кумуляции препарата.

Результаты клинических исследований эффективности ОКИ позволили сделать следующие выводы: препарат превосходит плацебо по уменьшению тяжести симптомов исследуемых заболеваний уже с первого дня лечения; ОКИ значительно снижает выраженность самопроизвольно возникающих болей – статистически значимо уже через 3 дня лечения; обезболивающая активность лизиновой соли кетопрофена проявляется уже через 15 минут после приема препарата с выраженным снижением боли через 30 минут после приема первой дозы. Переносимость препарата ОКИ сопоставима с плацебо, что подтверждает его высокую степень безопасности.

ОКИ обладает мощным противовоспалительным действием: препарат достоверно эффективнее в отношении уменьшения всех симптомов воспаления с первого дня применения по сравнению с плацебо, парацетамолом и нимесулидом. По мнению В.И. Серова, принимая во внимание отсутствие регистрации нимесулида в США и ограничение его использования в Европе, ОКИ представляет собой достойную альтернативу нимесулиду в отношении минимизации рисков побочных эффектов со стороны печени (рис. 2).

Анальгетическое действие ОКИ эффективнее и наступает быстрее, чем у ибупрофена, более выраженное по сравнению с парацетамолом, более значимое по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и кеторолаком.

В завершение выступления академик РАМН В.Н. Серов подчеркнул, что благодаря мощному противовоспалительному, обезболивающему и жаропонижающему действию препарат ОКИ обеспечивает надежный контроль болевого синдрома в терапевтической и хирургической практике. Лишнее подтверждение тому – более чем 15-летняя практика применения ОКИ в Италии в качестве одного из основных компонентов противовоспалительной терапии у более чем 20 млн пациентов с доказанной эффективностью при купировании болевого синдрома различной степени выраженности и локализации.

Симпозиум «Болевой синдром в практике акушера-гинеколога: современный взгляд на проблему»

Дифференцированная тактика ведения пациенток с дисменореей

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова», д. м. н. Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА в начале своего выступления обозначила дисменорею (болезненные менструации) как серьезную медико-социальную проблему. Причина тому – высокая частота встречаемости в популяции (до 92% менструирующих женщин отмечают как минимум один эпизод дисменореи) и экономические потери (треть женщин, страдающих дисменореей, ежемесячно нетрудоспособны в течение 1–5 дней).

Дисменорея по своей природе может быть первичной (спазматическая, функциональная) и вторичной (органическая).

В настоящее время принято считать, что причиной первичной дисменореи является дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, сопровождающаяся нарушением синтеза нейротрансмиттеров и относительной гиперэстрогенией. Первичная дисменорея проявляется чаще в пубертатный период, болевые симптомы наблюдаются сразу или через 6–12 месяцев после появления менархе, длятся в течение нескольких дней во время менструации и проходят после ее окончания. Возникновение первичной дисменореи связано с изменением соотношения стероидов и повышением синтеза простагландинов, что ведет к усилению сократительной активности матки, спазму сосудов, локальной ишемии. При этом происходит раздражение неинкапсулированных нервных окончаний, импульс от которых передается через спинной мозг в центральную нервную систему, в результате чего возникает боль.

Вторичная дисменорея возникает у женщин зрелого возраста и характеризуется ноющей болью внизу живота различной интенсивности, которая может возникать до появления менструального кровотечения и прекращаться после его окончания, а также может не быть связанной с менструальным циклом. Наиболее частыми причинами вторичной дисменореи являются эндометриоз, миома матки, опухоли яичников, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), тазовые ганглионевриты, внутриматочная контрацепция, пороки развития половых органов, опущение внутренних половых органов (генитальный пролапс), варикозное расширение вен малого таза, спаечный процесс в малом тазу, туберкулез гениталий.

Все это, по словам Елены Анатольевны Межевитиновой, определяет тактику ведения больных с дисменореей, приоритетной задачей которой является точная



Д. м. н.
Е.А. Межевитинова

Назначение лизиновой соли кетопрофена (ОКИ) приводит к уменьшению или исчезновению симптомов дисменореи за счет снижения уровня простагландинов, сократительной активности матки и величины менструальной кровопотери.

диагностика ее причин. Вторичная дисменорея, как правило, лечится комплексно, с применением фармакотерапии и хирургических методов. Основными средствами лечения первичной дисменореи являются гестагены, гормональные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Последние на сегодняшний день являются одними из актуальных средств терапии первичной дисменореи. Е.А. Межевитинова подчеркнула, что назначению НПВП всегда сопутствует врачебная настороженность в отношении известных побочных эффектов (гастротоксичность, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, влияние на центральную нервную систему, гематологические нарушения, синдром Рея и др.). Конкретные препараты дают различные по характеру и степени выраженности побочные эффекты. Данные эндоскопии при монотерапии НПВП здоровых добровольцев в течение 7 дней продемонстрировали, что наиболее частые случаи повреждения слизистой желудка наблюдались при приеме ацетилсалициловой кислоты (22%), напроксена (16%), ибупрофена (7–9%). Интересные данные были получены в результате американского исследования, в котором изучалась взаимосвязь НПВП с риском развития фатальных гепатотоксических осложне-

¹ Larson A.M., Polson J., Fontana R.J., Davern T.J., Lalani E., Hynan L.S., Reisch J.S., Schiødt F.V., Ostapowicz G., Shakil A.O., Lee W.M.; Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // Hepatology. 2005. Vol. 42. № 6. P. 1364–1372.

У Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая практика в эпицентре женского здоровья»

ний, проводившегося в 1998–2003 гг. на базе 4 клиник США. В ходе исследования было зафиксировано 662 эпизода острой печеночной недостаточности, из них 275 были спровоцированы приемом НПВП, причем 131 случай был связан с применением парацетамола в терапевтических дозах¹.

«В настоящее время на российском рынке появился препарат ОКИ, выпускаемый в виде саше с гранулами для приготовления раствора, а также в суппозиториях. Препарат весьма эффективен в купировании болевого синдрома различной степени выраженности», – комментирует Е.А. Межевитинова. Данные исследования по оценке анальгетической эффективности лизиновой соли кетопрофена (ОКИ) и ибупрофена продемонстрировали статистически достоверную 76-процентную эффективность ОКИ по сравнению с 58-процентной эффективностью ибупрофена. Результаты другого зарубежного исследования показали, что ОКИ оказывает более выраженный терапевтический эффект, чем парацетамол, и является достойной альтернативой ему при купировании болевого синдрома. Е.А. Межевитинова представила участникам симпозиума результаты исследования, проведенного на базе НЦАГиП им. В.И. Кулакова, целью которого была

оценка эффективности и переносимости лизиновой соли кетопрофена (ОКИ) у женщин с дисменореей различной степени тяжести. Под наблюдением находились 53 пациентки с диагнозом «первичная дисменорея» в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст – 23 года). Всем пациенткам назначалась лизиновая соль кетопрофена (ОКИ) по 80 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней. В ходе исследования оценивался уровень простагландинов в крови, заполнялся дневник приемлемости и эффективности препарата. Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение уровня простагландинов в крови ($p < 0,05$) на фоне терапии ОКИ. Опрос пациенток показал, что 59% респонденток оценивают препарат как «очень эффективный», 36% – как «частично эффективный» и только 5% опрошенных сочли его неэффективным. В 95% случаев пациентки оценили переносимость ОКИ как «отличную» и «хорошую».

В заключение Е.А. Межевитинова подчеркнула, что назначение лизиновой соли кетопрофена (ОКИ) приводит к уменьшению или исчезновению симптомов дисменореи за счет снижения уровня простагландинов, сократительной активности матки и величины менструальной кровопотери.

Место НПВП в алгоритме органосохраняющего лечения и реабилитации больных с миомой матки



Профессор
А.Л. Тихомиров

Применение препарата ОКИ позволяет эффективно купировать боль и снижать температуру у пациенток после ЭМА. Результаты сравнительных исследований доказано, что анальгетический эффект ОКИ выше, чем у других НПВП.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ, д. м. н. А.Л. ТИХОМИРОВ отметил: в последнее время наблюдается тенденция к снижению неоправданно высокой онкологической настороженности, поскольку результатами многочисленных исследований доказано, что миома матки имеет сопоставимый с нормальным миометрием потенциал малигнизации. Согласно принятому в современной науке определению, миома матки – это моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия, иммуногистохимически и электронномикроскопически соответствующий таким доброкачественным образованиям, как липома, фиброма, атеросклеротическая бляшка, келоидный рубец. В связи с этим селективная эмболизация миомы матки, начиная с 1994 г. до настоящего времени, занимает значительное место в органосохраняющей и микроинвазивной терапии и часто является альтернативой традиционному хирургическому лечению. Александр Леонидович Тихомиров подробно остановился на положительных особенностях коаксиальной эмболизации маточных артерий (ЭМА) с использованием билатерального селективного подхода и доступа через яичниковые артерии к узлам в дне матки, что, по его мнению, не только дает возможность сохранения репродуктивной функции, но и позволяет успешно провести оперативное лечение при кровоснабжении узлов только из ветвей яичниковых артерий, а также значительно повышает

V Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая практика в эпицентре женского здоровья»

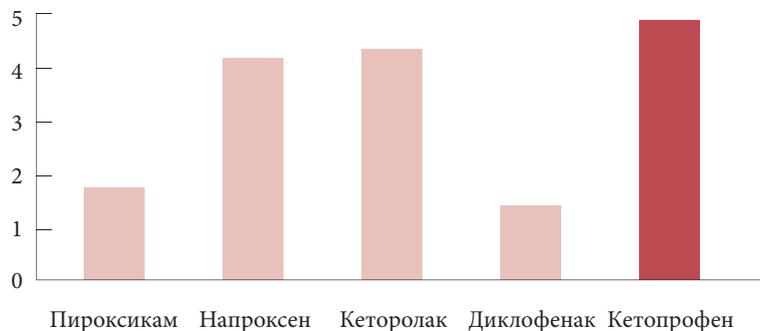
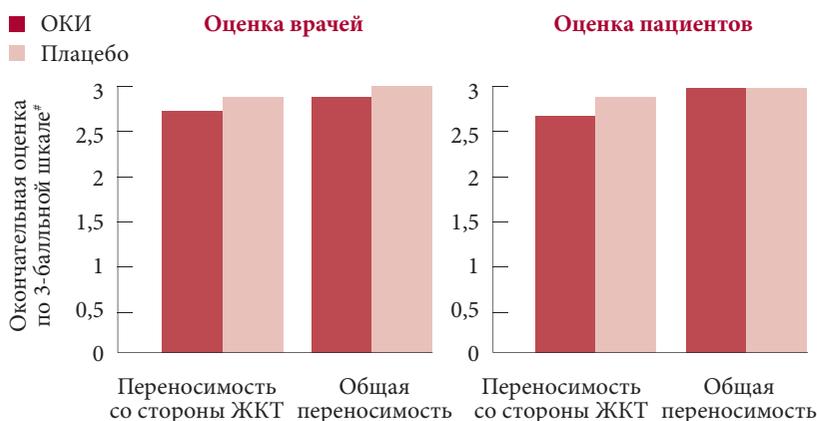


Рис. 3. Анальгетический эффект ОКИ по сравнению с другими НПВП*

* Ligniere G.C. et al. Ricenti Progressi in Medicina, II Pensiero Scientifico Editore. 1996. Vol. 87. Suppl. № 3.



* Переносимость оценивалась по 3-балльной шкале, где «0» – непереносимость, «1» – плохая, «2» – хорошая, «3» – отличная.

Рис. 4. Переносимость ОКИ по сравнению с плацебо*

* Fatti F, Ghirardini M., Martini A., de' Lorenzi C. Gastric endoscopic assessment after treatment with orally administered ketoprofen lysine salt (80 mg granular sachet). Controlled study vs placebo // Minerva Med. 1994. Vol. 85. № 10. P. 531–535.

эффективность ангиографического лечения миомы при ассоциированном их кровоснабжении. Результаты многочисленных зарубежных исследований продемонстрировали, что коаксиальная эмболизация маточных артерий не имеет клинически значимого влияния на функцию яичников. При этом в 90–95% случаев в течение 1–2 циклов происходит существенное уменьшение интенсивности менструальных кровотечений и необратимая регрессия миоматозных узлов.

В постэмболизационный период может возникать болевой синдром и повышение температуры тела продолжительностью 6–12 дней как реакция на инфаркт миоматозных узлов. Опираясь на собствен-

ный клинический опыт, профессор А.Л. Тихомиров отметил, что применение препарата ОКИ позволяет эффективно купировать боль и снижать температуру у пациенток после ЭМА. Результаты сравнительных исследований доказано, что анальгетический эффект ОКИ выше, чем у других НПВП (рис. 3). Соединение кетопрофена с аминокислотой лизином позволило значительно улучшить фармакокинетические свойства действующего вещества, а именно увеличить растворимость лекарства, добиться более быстрого его всасывания и раннего терапевтического эффекта, улучшить переносимость (рис. 4). ОКИ имеет более выраженный противовоспалительный и жаропонижающий эффект по сравнению с другими НПВП.

Благодаря отличному профилю переносимости и безопасности гранулы лизиновой соли кетопрофена (ОКИ) могут быть назначены больным, страдающим целиакией (препарат не содержит глютен), сахарным диабетом (ОКИ не содержит сахарозу) и фенилкетонурией (препарат не содержит аспартама). Назначение лизиновой соли кетопрофена (ОКИ) при возникновении болей и/или повышении температуры тела в ближайшем постэмболизационном периоде как в гранулах, так и в суппозиториях позволяет пациенткам спокойно и без осложнений переносить эти явления.

В конце своего доклада профессор А.Л. Тихомиров еще раз подчеркнул, что основной целью лечения миомы матки является предупреждение формирования большого объема миоматозной ткани. Для профилактики ее роста следует назначать гормональную контрацепцию, проводить ежегодный мониторинг с применением ультразвукового исследования.

Заключение

Нестероидный противовоспалительный препарат ОКИ, выпускаемый в виде саше с гранулами для приготовления раствора, а также в ректальных суппозиториях, высокоэффективен при лечении болевого синдрома различного генеза и степени выраженности. Обезболивающая активность ОКИ очевидна уже через 15 минут после приема препарата, значимое снижение боли наступает через 30 минут после приема первой дозы. Результаты многочисленных исследований убедительно доказали, что ОКИ обладает более выраженным противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием по сравнению с другими НПВП. Переносимость препарата ОКИ сопоставима с плацебо, что подтверждает его высокий профиль безопасности. Благодаря этим свойствам препарат ОКИ обеспечивает надежный контроль болевого синдрома в терапевтической и хирургической практике. ☺