



*Черній В.І., Науменко О.В., Рудь О.А.,
Продан О.В.*

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНАЛГЕТИЧНОЇ ДІЇ НАЗАЛЬНОЇ ФОРМИ КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІНУ «ASPRIX» ТА ІН'ЄКЦІЙНОЇ ФОРМИ КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІНУ У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

*Державна наукова установа «Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної медицини» Державного управління
справами Київ, Україна*

У статті доведена ефективність та швидкість наростання, тривалість аналгетичної дії назальної форми кеторолаку трометаміну «Asprix» в порівнянні з ін'єкційною формою кеторолаку трометаміну у післяопераційному періоді. Наведено дані клінічних досліджень ефективності і безпеки препарату Аспрікс. Аспрікс надає швидкий знеболюючий ефект при больовому синдромі середньої і високої інтенсивності, який вимагає знеболювання на опіодному рівні. При інтраназальному введенні кеторолаку первинний аналгетичний ефект наростає майже в 4 рази швидше порівняно з внутрішньом'язовим введенням. Показники ефективності післяопераційного знеболювання пацієнтів, яким були виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках або після венектомії, суттєво не відрізняється.

Ключові слова: післяопераційне знеболювання, назальна форма кеторолаку трометаміну «Asprix», ін'єкційна форма кеторолаку трометаміну.

В результаті пошуку ефективних методів лікування хірургічних хворих з мінімальним ризиком виник новий напрям в хірургії – Fast Track-surgery («швидкий шлях в хірургії», «хірургія швидкого шляху») [1].

Реалізація програми «Fast Track-surgery» в лікувальному закладі повинна базуватися насамперед на командній роботі анестезіологічного відділення. Саме анестезіолог є ключовою фігурою для забезпечення концепції мультимодальної реабілітації хірургічних хворих. Fast Track-surgery виставила перед ним нові вимоги: вибір методу анестезії, який забезпечить швидке відновлення пацієнта після оперативного втручання (короткої дії анестетики і регіонарні методи анестезії), мінімально інвазивні методи хірургічного втручання (лапаро- і ендоскопічні), оптимальний контроль болю (мультимодальний підхід) [2].

В останні роки значно почастило використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які рекомендуються ВООЗ в якості «першого кроку» післяопераційного знеболювання [3]. В даний час доведено, що ефект НПЗП обумовлений не тільки їх оборотним інгібуючим впливом на периферичний синтез простагландинів, а й центральним механізмом дії – пригнічення таламічної відповіді на ноцицептивну стимуляцію [4].

Оптимізація способу введення анальгетика є одним з основних чинників ефективності післяопераційного знеболювання. Цікавою альтернативою препаратів, що вводяться традиційно (внутрішньом'язово, перорально, внутрішньовенно), є інтраназальне введення. Інтраназальний спосіб введення лікарських засобів призводить до їх всмоктуванню через слизову оболонку порожнини носа в системний кровотік [5].

Таким інгаляційним ненаркотичним анальгетиком є препарат SPRIX, спрей назальний («LuitpoldPharm.Inc.», США) містить 15,0% кеторолаку трометаміну [6]. В цілому ряді досліджень показано високу знеболювальну активність ненаркотичного анальгетика кеторолаку при інтраназальному шляху введення [7, 8]. Інтраназальне введення кеторолаку дозволяє зменшити потребу в наркотичних анальгетиках, уникнути травматичного ін'єкційного введення, знизити тяжкість і частоту побічних ефектів, а також забезпечити контрольоване пацієнтом знеболювання в госпітальних умовах і поза ними [9].

Препарат призначений для нетривалого (до 5 днів) застосування у пацієнтів з помірним і сильним болем [6].

Такий препарат був розроблений Науково-виробничою фірмою «МІКРОХІМ» і зареєстрований в Україні. Аспірікс – єдиний препарат кеторолаку трометаміну в Україні у формі назального спрею – надає швидкий знеболюючий ефект при больовому синдромі середньої і високої інтенсивності, який вимагає знеболювання на опіоїдному рівні. Відомо, що найбільші успіхи після-операційного знеболювання за допомогою НПЗП пов'язані з впровадженням в клінічну практику саме кеторолаку трометаміну. Препарат не зв'язується з підтипами опіатних рецепторів μ - (мю), δ - (дельта), κ - (капа), але внутрішньом'язова доза 30 мг кеторолаку трометаміну продемонструвала загальний знеболюючий ефект аналогічний ефекту застосування морфіну в дозі 6 мг і 12 мг [10].

Аспірікс – нестероїдний протизапальний препарат, який містить кеторолаку трометамін, пригнічує фермент циклооксигеназу (ЦОГ1 і ЦОГ2) в каскаді метаболізму арахідонової кислоти, що призводить до зниження синтезу простагландинів, тромбоксану і простагліну. Один флакон містить 0,63 г кеторолаку трометаміну, а 1 доза містить 15,75 мг кеторолаку трометаміну. Кеторолаку трометамін є рацемічною сумішшю [-] S- і [+] R-енантіометричних форм, причому анальгетична активність обумовлена S-формою.

Періоди напіврозпаду при інтраназальному і внутрішньом'язовому введенні кеторолаку трометаміну схожі. Біодоступність кеторолаку трометаміну в дозі 31,5 мг при інтраназальному введенні становить приблизно 60% у порівнянні з внутрішньом'язовим.

Проведено порівняльне експериментальне дослідження біодоступності та інших параметрів фармакокінетики кеторолака при одноразовому інтраназальному введенні кроликам назальних спреїв Кеторолак та SPRIX, а також внутрішньом'язовому введенні препарату Кеторолак (розчин для ін'єкцій 10 мг/мл) [11]. При інтраназальному введенні препаратів Кеторолак та SPRIX спостерігається висока швидкість всмоктування кеторолаку в системний кровотік і подібна динаміка його змісту в плазмі, при цьому рівень кеторолаку після інстиляції препарату Кеторолак кілька перевищує такий після введення препарату SPRIX. Концентрація кеторолаку швидко наростає при введенні обох назальних препаратів, складаючи відповідно вже через 5 хв після введення 2477,9 нг/мл і 2075,9 нг/мл (відмінності – 16,2%), а через 10 хв – 2997,2 нг/мл і 2589,1 нг/мл (відмінності – 13,6%). Час досягнення максимальної концентрації кеторолаку в плазмі як при інтраназальному, так і при внутрішньом'язовому введенні, склало 0,5 год. Максимальна концентрація кеторолаку при інтраназальному введенні спрею кеторолаку склала 3576,7 нг/мл, спрею SPRIX – 2611,2 нг/мл, а при внутрішньом'язовому введенні – 7337,5 нг/мл.

Незважаючи на те, що абсолютні концентрації кеторолаку в плазмі при інтраназальному введенні спреїв нижче його рівня при внутрішньом'язовому введенні, в процентному відношенні щодо C_{max} вони склали через 5 хв після введення відповідно, 69,3% і 78,5% від C_{max}, через 10 хвилин – 83,8% і 99,2% від C_{max}, що перевищує відповідні показники для ін'єкційного розчину – через 5 хв – 50% від C_{max}, через 10 хв – 70% від C_{max}. Це свідчить про те, що при інтраназальному введенні кеторолаку первинний анальгетичний ефект настає швидше порівняно з внутрішньом'язовим введенням.

При внутрішньом'язовому введенні кеторолаку в період після досягнення C_{max} рівень кеторолака в плазмі швидко знижувався: до 3 год – більш ніж в 3 рази (до 2116,9 нг / мл = 28,9% від C_{max}), до 6 год – до 685,4 нг / мл (= 9,3% от C_{max}). На відміну від ін'єкційного введення, інтраназальна інстиляція обох препаратів у формі спреїв характеризується фармакокінетичними кривими змісту кеторолаку, що не мають чітких піків, а їх максимуми мають форму плато, що передбачає більш тривалий знебо-

люючий ефект в порівнянні з внутрішньом'язевим введенням препарату.

Інтраназальне введення спреїв Кеторолак та SPRIX характеризувалося більш тривалою абсорбцією кеторолака і більш тривалою циркуляцією в крові порівняно з внутрішньом'язевим введенням.

Фармакокінетичні криві, що відображають залежність концентрації кеторолаку в плазмі крові кролів від часу, після інтраназального введення препаратів кеторолак і SPRIX дуже схожі. Описані відмінності у фармакокінетичних параметрах кеторолака при інтраназальному введенні цих препаратів можуть бути обумовлені різницею в складі допоміжних речовин, оскільки зміст кеторолака в обох препаратах однаковий і становить 15,0%.

За вираженості фармакологічних ефектів інтраназальне введення кеторолаку можна порівняти з його внутрішньом'язевою ін'єкцією [11].

Сцинтиграфічна оцінка розподілу кеторолаку трометаміну після інтраназального дозування показала, що більша частина кеторолака трометаміна локалізується в порожнині носа і глотки, менше 20% локалізується в стравоході і шлунку, і нульова або незначна кількість – у легенях (<0,5%). Таким чином, розподіл часток за розмірами сприяє осадженню аерозольного струменя саме в порожнині носа, що важливо для дозування препарату. Кеторолаку трометамін показав високу здатність зв'язуватися з білками крові (99%).

Кеторолаку трометамін в значній мірі метаболізується в печінці. Продуктами метаболізму є гідроксильовані і кон'юговані форми вихідного лікарського засобу. Основний шлях виведення кеторолаку та його метаболітів нирковий.

Ефективність і переносимість інтраназального кеторолаку (SPRIX (R)) оцінювалася у пацієнтів, які перенесли операції на черевній порожнині. Доза морфіну, що вводиться протягом 48 год, зменшилася на 26% в групі, що отримувала кеторолак, в порівнянні з плацебо ($p = 0,004$) [12].

Brown C. et al. [22] оцінювали знеболюючу ефективність і переносимість інтраназального кеторолаку у пацієнтів в післяопераційному періоді в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Пацієнти отримували інтраназальний кеторолак (31,5 мг) або плацебо три рази на добу протягом 5 днів,

Контрольована пацієнтом аналгезія сульфатом морфіну була доступна в обох групах за необхідністю. Використання морфіну було знижено на 34% в групі, що отримувала кеторолак, в порівнянні з групою плацебо. Частота побічних явищ (близько 98%) була однаковою в обох групах. Найбільш частими побічними ефектами в обох групах були нудота і блювота. Подразнення слизової носа частіше розвивалося у кеторолака в порівнянні з плацебо (24% проти 2%) [13].

Moodie JE et al. [28] оцінили ефективність і безпеку застосування інтраназального кеторолаку трометаміну (кеторолак) для лікування післяопераційного болю. Встановлено, що 30 мг інтраназального кеторолака продемонстрували більш значну аналгезивну ефективність у порівнянні з 10 мг інтраназального кеторолака і плацебо [14].

У проведених клінічних дослідженнях, інтраназальний кеторолак продемонстрував високу ефективність, швидке настання аналгезії і хорошу переносимість, особливо у пацієнтів після великих операцій. Рекомендоване дозування: 31,5 мг (за одним натисканням спрею 15,75 мг в кожен ніздрю) кожні 6-8 годин до 4 рази / добу [15].

Були проведені дослідження 2 і 3 фази, які вивчали ефективність і безпеку препарату. Кеторолак добре переносився більшістю пацієнтів: більшість побічних реакцій виражалася місцевим подразненням, назальним дискомфортом або риналгією (1,5%) [16]. Інтраназальна форма, на думку авторів дослідження, може бути сучасною альтернативою введенню ін'єкційних і таблетованих форм кеторолаку трометаміну для пацієнтів, які потребують терапії больового синдрому на опіоїдному рівні.

За даними проведених клінічних досліджень, у більшості пацієнтів після травматологічних і гінекологічних операцій назальний спрей добре переносився. Найбільш поширеним побічним ефектом був носовий дискомфорт і роздратування носоглотки. Ці явища проходили протягом 5 хвилин і не посилювалися при повторному введенні [14, 15, 16].

Наведені дані дослідження ефективності аналгетичної дії назальної форми кеторолаку трометаміну Asprix в ортопедичних пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді та ін'єкційної форми декскетопрофену трометамолу в порівнянній категорії пацієнтів. Підкреслено, що назальна форма препарату Asprix більш зручна у застосуванні для пацієнта в процесі лікування [17].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити ефективність та швидкість наростання, тривалість аналгетичної дії назальної форми кеторолаку трометаміну «Asprix» в порівнянні з ін'єкційною формою кеторолаку трометаміну у післяопераційному періоді.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Проведено рандомізоване, плацебо контрольоване, проспективне, паралельне, відкрите клінічне дослідження препарату назальної форми кеторолаку трометаміну «Asprix» в порівнянні з ін'єкційною формою кеторолаку трометаміну у післяопераційному періоді. Для цього були сформовані 2 клінічні групи спостереження та 2 групи порівняння, а також група контролю.

У першу групу спостереження ($n_1=20$) увійшли пацієнти, яким були виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках під загальною анестезією (комбінація інгаляційного анестетика «севофлуран» та розчину фентанілу в дозі 1-2 мкг/кг/год).

У першу групу порівняння ($n_{1a}=20$) увійшли пацієнти, яким були виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках під загальною анестезією (комбінація інгаляційного анестетика «севофлуран» та розчину фентанілу в дозі 1-2 мкг/кг/год).

У другу групу спостереження ($n_2=20$) були включені пацієнти після венектомії з приводу варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (оперативне втручання проводилось під спинномозковою анестезією).

У другу групу порівняння ($n_{2a}=20$) були включені пацієнти після венектомії з приводу варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (оперативне втручання проводилось під спинномозковою анестезією).

У третю групу контролю ($n_3=10$) були включені пацієнти після венектомії з приводу варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (оперативне втручання проводилось під спинномозковою анестезією) – 5, та пацієнти, яким виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках під загальною анестезією (комбінація інгаляційного анестетика «севофлуран» та розчину фентанілу в дозі 1-2 мкг/кг/год) – 5.

Усі пацієнти були прооперовані у плановому порядку в умовах стаціонару короткострокового перебування.

В післяопераційному періоді в групах спостереження з метою знеболення було

призначено препарат «Asprix» в разовому дозуванні 31,5 мг, що відповідає – 15,75 мг (одне впорскування) в кожную ніздрю через 8 годин упродовж 2-3 діб.

В групах порівняння замість препарату «Asprix» було використано ін'єкційну форму кеторолаку трометаміну в разовому дозуванні 30 мг через 8 годин упродовж 2-3 діб.

В групах контролю замість препарату «Asprix» було використано плацебо у формі назального спрею – буферний розчин, ідентичний до того, що застосовувався в препараті «Asprix». У разі потреби у додатковому знеболенні пацієнтам вводився внутрішньом'язово розчин налбуфіну в дозі 20 мг.

Середня тривалість післяопераційного знеболення складала 2-3 доби.

Пацієнти груп спостереження та порівняння мали ідентичний статевий та віковий склад.

Перед включенням до груп спостереження, всім пацієнтам було запропоноване підписання поінформованої згоди щодо участі у клінічному дослідженні.

Критерії включення

До всіх груп дослідження (в тому числі контрольної групи) були включені пацієнти, які відповідають таким критеріям:

- підписана поінформована згода;
- чоловіки і жінки у віці від 20 до 70 років;
- пацієнти, яким було проведено черезшкірне ендоскопічне втручання на нирках;
- пацієнти після венектомії з приводу варикозної хвороби вен нижніх кінцівок;
- пацієнти, які не мають протипоказань.

Критерії виключення пацієнта в дослідження були наступні: захворювання та стани пацієнтів, що визначатимуться в процесі збору анамнезу та при проведенні загально клінічних лабораторних досліджень (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові):

- підвищена чутливість до кеторолаку трометаміну або до будь-якого компонента препарату;
- активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі;
- бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів

(через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);

- бронхіальна астма в анамнезі;
- тяжка серцева недостатність;
- повний або частковий синдром носових поліпів, набряку Квінке або бронхоспазму;
- печінкова або помірна та тяжка ниркова недостатність;
- період вагітності та годування груддю;
- вік до 18 років.
- не застосовують впродовж післяопераційного періоду на фоні аортокоронарного шунтування;
- печінкова недостатність на тлі токсичних, інфекційних, алкогольних та інших уражень;
- ниркова недостатність;
- анемія;
- лейкопенія;
- не застосовують при пологах (через гальмівний вплив на синтез простагландинів кеторолак може негативно вплинути на кровообіг плода та інгібувати скорочення матки, тим самим збільшуючи ризик виникнення маткової кровотечі);
- індивідуальна непереносимість кеторолаку трометаміну або інших компонентів препарату.
- хірургічні ускладнення під час операції та в післяопераційному періоді.

Клінічне обстеження пацієнтів проводилося до початку застосування препарату, в першу, другу, та третью добу після початку застосування.

Оцінка ефективності знеболювання

Були використані наступні критерії та параметри оцінки болю:

- оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ);
- оцінка швидкості наростання знеболюючого ефекту;
- оцінка тривалості знеболення, мінімального та максимального проміжків часу між застосуваннями знеболюючого препарату;
- потреба у додатковому знеболенні та кратність додаткового знеболення.
- облік побічних ефектів та небажаних проявів при застосуванні препарату.

Методика проведення знеболювання в періопераційному періоді

В залежності від виду анестезії пацієнти були розподілені на 2 групи.

У першу групу спостереження ($n_1=20$) увійшли пацієнти віком від 26 до 68 років (13 чоловіків, та 7 жінок), яким були виконані

черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках під загальною анестезією. Індукцію анестезії проводили 1% розчином пропофолу. На етапі підтримання анестезії використовували інгаляційний анестетик севофлуран (потік свіжої газової суміші 1л/хв). Анальгезія – 0,005% розчин фентанілу в дозі 1-2 мкг/кг/год).

У першу групу порівняння ($n_{1a}=20$) увійшли пацієнти віком від 27 до 69 років (11 чоловіків, та 9 жінок), яким були виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках під загальною анестезією за аналогічною методикою.

У другу групу спостереження ($n_2=20$) були включені пацієнти віком від 25 до 68 років (7 чоловіків, та 13 жінок), після венектомії з приводу варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Оперативне втручання проводилось під спинномозковою анестезією. Спинальна анестезія проводилася за стандартною методикою. Субарахноїдальний простір пунктовано на рівні L2-L3, голкою олівцем типу 25-27G, ідентифікація – витікання ліквору. Через просвіт голки вводився ізобаричний розчин бупівакаїну 0,5% в дозі 0,2 мг/кг. Через 15-20 хвилин наступав сенсорний, а потім моторний блок. Наркотичні анальгетики при спінальній анестезії не застосовувалися.

У другу групу порівняння ($n_{2a}=20$) були включені пацієнти віком від 25 до 68 років (9 чоловіків, та 11 жінок), після венектомії з приводу варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (оперативне втручання проводилось під спинномозковою анестезією за аналогічною методикою).

В післяопераційному періоді в групах спостереження з метою знеболення було застосовано препарат «Asprix» в разовому дозуванні 31,5 мг, що відповідає – 15,75 мг (одне впорскування) в кожну ніздрю через 8 годин упродовж 2-3 діб.

В групах порівняння замість препарату «Asprix» було використано ін'єкційну форму кеторолаку трометаміну в разовому дозуванні 30 мг через 8 годин упродовж 2-3 діб.

Кратність застосування препаратів (3 рази на добу) визначалася за динамікою знеболювання після першого введення.

Методика оцінки знеболювання в періопераційному періоді

Оцінка болю за ВАШ проводилася вперше після операції через 3 год. двічі (перед знеболюванням та через 30 хв. після знеболення), потім через кожні 8 год.

Інтерпретація даних за шкалою ВАШ:

0 – немає болю;

1-3 бали – слабкий біль;

4-6 балів – помірний біль;

7-10 балів – сильний біль;

10 балів – найсильніший біль, якій тільки можна уявити.

Інтерпретація результатів знеболювання:

1) немає болю – 0 балів;

2) адекватне знеболювання – 1-3 бали ;

3) необхідно додаткове знеболення налбу-
фіном (помірний біль) – 4 – 6 балів;

4) необхідно додаткове знеболення опіо-
їдами (сильний біль) – 7-10 балів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА

ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами проведено оцінку ефективності застосування препарату «Asprix» в групах

спостереження за динамікою зменшення інтенсивності болювого синдрому, що оцінювалася за ВАШ, а також за швидкістю настання та тривалістю знеболювального ефекту (мінімального та максимального проміжків часу між застосуваннями знеболюючого препарату), потреба у додатковому знеболенні та кратність додаткового знеболення, наявність небажаних побічних проявів. Зведені показники оцінки в групах спостереження подано в таблицях 1 та 2.

Встановлено, що у пацієнтів, яким були виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках та застосовувався препарат «Asprix», на першу добу за балами ВАШ перед знеболюванням відзначено слабкий біль, що свідчить про адекватне знеболювання. Через 30 хв. після знеболення болю практично не було (табл.1). Аналогічні дані були отримані на другу добу

Таблиця 1. Оцінка ефективності післяопераційного знеболювання пацієнтів, яким були виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках

Групи спостереження / в післяопераційному періоді призначено препарат	1		2		3	
	основна		порівняння		плацебо-контроль	
	«Asprix»		ін'єкційна форма кеторолаку трометаміну		розчин налбуфіну	
кількість хворих	n ₁ =20		n _{1a} =20		n ₃ =5	
етапи дослідження / ВАШ, бали, Me(±95%ДІ)	1	2	1	2	1	2
	перед знеболюванням	через 30 хв. після знеболення	перед знеболюванням	через 30 хв. після знеболення	перед знеболюванням	через 30 хв. після знеболення
Доба після операції	Перша доба					
Через 3 год.	2 (1-3) * ³	0 (0-1) * ³	3(2-4) * ³	1(0-2) *	4(2-5) * ¹²	1(1-2) * ¹
Через 11 год.	2 (1-3) *	0 (0-1) * ³	3(2-4) *	1(0-2) *	3(2-4) *	1(1-2) * ¹
Через 19 год.	2 (1-3) *	0 (0-1) * ³	2 (1-3) *	0 (0-1) * ³	3(1-3) *	1 (0-1) * ¹²
	Друга доба					
Через 27 год.	3(1-7) *	1 (0-2) *	3(2-4) *	1 (0-1) *	3(2-4) *	1 (0-1) *
Через 35 год.	2(2-4) *	0(0-1) *	2(1-4) *	0(0-1) *	2(1-4) *	1 (0-1) *
Через 42 год.	2(1-3) *	0(0-1) *	2(1-3) *	0(0-1) *	2(1-3) *	0 (0-1) *
	Третя доба					
Через 50 год.	0	0	2(1-3) *	0(0-1) * ³	2(1-3) *	1(0-1) * ²
Через 58 год.	0	0	3(1-3) *	1(0-1) *	3(1-3) *	1(0-1) *
Через 66 год.	0	0	3(1-3) *	0(0-1) *	3(1-3) *	0(0-1) *

Примітки: * - статистично значимі відмінності ($p \leq 0,05$, T критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускало-Уоліса) показників у групі за 30 хвилин перед та через 30 хвилин після знеболювання; ^{1,2,3} - статистично значимі відмінності ($p \leq 0,05$, W критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускало-Уоліса, критерій χ^2 квадрат) між показниками в 1-й (основній, дослідження), 2-й (порівняння), 3-й (плацебо-контролю) групах на двох етапах дослідження

знеболювання. На третю добу хворі не відчували болю взагалі (табл.1).

Потреба у додатковому знеболенні пацієнтам першої групи спостереження виникла в трьох випадках. В двох випадках було необхідно додаткове знеболення налбуфіном (помірний біль), в одному випадку вводився внутрішньом'язово розчин промедолу в дозі 20 мг (сильний біль).

Ефективність післяопераційного знеболювання пацієнтів в групі порівняння, яким були виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках, де для післяопераційного знеболювання застосовувалася ін'єкційна форма кеторолаку трометаміну, на першу добу за балами ВАШ перед знеболюванням відзначено слабкий біль, через 30 хв. після знеболення болю практично не було, що свідчить про адекватне знеболювання (табл.1).

Але слабкий біль було відзначено також на другу та третю добу післяопераційного періоду.

Необхідність додаткового знеболення опіоїдами (сильний біль) у пацієнтів першої групи порівняння виникла у двох пацієнтів, а необхідність додаткового знеболення налбуфіном (помірний біль) – у п'яти хворих.

Ефективність післяопераційного знеболювання пацієнтів другої групи спостереження після венектомії з приводу варико-

козної хвороби вен нижніх кінцівок, де для післяопераційного знеболювання застосовувався препарат «Aspriх», представлена у табл.2. На першу добу за балами ВАШ перед знеболюванням відзначено слабкий біль, що свідчить про адекватне знеболювання. Через 30 хв. після знеболення, болю практично не було (табл.2). На другу добу хворі не відчували болю взагалі (табл.2). Проте, на першу добу в двох випадках було необхідно додаткове знеболення налбуфіном (помірний біль).

Ефективність післяопераційного знеболювання пацієнтів другої групи порівняння, яким була виконана венектомія з приводу варикокозної хвороби вен нижніх кінцівок, де для післяопераційного знеболювання застосовувалася ін'єкційна форма кеторолаку трометаміну, на першу добу за балами ВАШ перед знеболюванням відзначено слабкий біль, через 30 хв. після знеболення болю практично не було, що свідчить про адекватне знеболювання (табл.2). На другу добу хворі не відчували болю взагалі (табл.2). В одному випадку на першу добу було необхідно додаткове знеболення налбуфіном (помірний біль).

При оцінюванні швидкості наростання знеболюючого ефекту в основній групі пацієнтів виявлено вірогідно кращий результат, що в обох підгрупах основної групи та групи порівняння відрізнявся майже в 4 рази,

Таблиця 2. Оцінка ефективності післяопераційного знеболювання пацієнтів після венектомії з приводу варикокозної хвороби вен нижніх кінцівок

Групи спостереження / в післяопераційному періоді призначено препарат	1		2		3	
	основна		порівняння		плацебо-контроль	
	«Aspriх»		ін'єкційна форма кеторолаку трометаміну		розчин налбуфіну	
кількість хворих	n ₂ =20		n _{2a} =20		n _{3a} =5	
етапи дослідження / ВАШ, бали, Me(±95%ДІ)	1	2	1	2	1	2
	перед знеболюванням	через 30 хв. після знеболення	перед знеболюванням	через 30 хв. після знеболення	перед знеболюванням	через 30 хв. після знеболення
Доба після операції	Перша доба					
Через 3 год.	3(2-4) *	0 (0-1) * ³	2(1-3) *	0,5(0-1) *	3(1-3) *	1(0-1) * ¹
Через 11 год.	2 (1-3) *	0 (0-1) *	2(1-3) *	0(0-1) *	2(1-3) *	1(0-1) *
Через 19 год.	1 (0-2) *	0 (0-1) *	1,5 (1-2) *	0 (0-1) *	1 (1-2) *	0 (0-1) *

Примітки: * - статистично значимі відмінності ($p \leq 0,05$, T критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускало-Уоліса) показників у групі за 30 хвилин перед та через 30 хвилин після знеболювання; ^{1,2,3} - статистично значимі відмінності ($p \leq 0,05$, W критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускало-Уоліса, критерій хі квадрат) між показниками в 1-й (основній, дослідження), 2-й (порівняння), 3-й (плацебо-контролю) групах на двох етапах дослідження

Таблиця 3. Ефективність післяопераційного знеболювання пацієнтів в динаміці в групах спостереження

групи	основні		Відмінності χ^2	порівняння		Відмінності χ^2	плацебо-контроль		Відмінності χ^2
	п ₁ =20	п ₂ =20		п _{1а} =20	п _{2а} =20		п ₃ =5	п _{3а} =5	
Кількість хворих	1	2	P	1	2	P	1	2	P
Препарат	«Asprix»			ін'єкційна форма кеторолаку трометаміну			розчин налбуфіну		
Швидкість наростання знеболюючого ефекту, хв.	7,4 (5,2-9,4) ²³	8,9 (6,8-11,3) ²³	P=1	28,1 (26,4 – 31,2) ¹³	30,1 (23,4-30,9) ¹³	P=1	56,7 (45,6-67,9) ¹²	65,3 (45,9-79,4) ¹²	P=1
Тривалість знеболення, години	7,8 (6,5-8,7) ³	8,1 (7,3-9,2) ³	P=1	7,4 (5,5-8,4) ³	8,9 (7,6-9,9) ³	P=1	4,4 (3,5-5,4) ¹²	4,9 (3,6-5,9) ¹²	P=1
Потреба у додатковому знеболенні та кратність додаткового знеболення, n, D(±95%)%#	3; 15% (3,2-33,5)% ³	2; 10,9% (1-26,5)% ³	P=1	7; 35,0% (11,2-56,5)% ³	1; 5% (0-18,5)% ³	P=1	3; 60% (18,7-94)% ¹²	3; 60% (18,7-94)% ¹²	P=0,5

Примітки: ^{1,2,3} - статистично значимі відмінності ($p \leq 0,05$, W критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускало-Уоліса, критерій хі квадрат) між показниками в 1-й (основній, дослідження), 2-й (порівняння), 3-й (плацебо-контролю) групах на двох етапах дослідження; # - визначення довірчого інтервалу часток (ДІ%), кутове перетворення Фішера, інтегральна оцінка, процедура Мараскуило-Ляха-Гур'янова для множинного порівняння часток

а в групі плацебо-контролю – в 8 разів (табл.3).

Що стосується тривалості знеболювання, що визначалася часом, через який пацієнт потребував повторного введення анальгетика, то в першій та другій основних групах пацієнтів не відзначено достовірних змін часу знеболювання порівняно з групами порівняння (табл.3). Отже, за тривалістю знеболювання переваг у групах спостереження, крім групи плацебо-контролю, виявлено не було (табл. 3). Тривалість знеболення у групи плацебо-контролю була істотно нижче, ніж в основних групах, та групах порівняння ($p < 0,001$).

Оцінка тривалості застосування мульти-модальної анальгезії в групах спостереження засвідчила, що в основній групі пацієнтів, яким були виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках, загальний час потреби пацієнтів у знеболюванні був вірогідно меншим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів груп порівняння та плацебо-контролю. Так, в основній групі пацієнтів тривалість знеболювання становила 2 доби, а у групі

порівняння дані показники становили 3 доби (табл.1).

Аналіз частоти та характеру виникнення побічних ефектів та небажаних проявів внаслідок застосування анальгетичних препаратів в групах спостереження виявив, що при використанні назальної форми кеторолаку трометаміну Asprix в основній групі у 30% пацієнтів спостерігалися такі явища, як свербіж та больові відчуття в носі, короточасне порушення носового дихання, іноді сльозотеча (табл.4). У групі плацебо-контролю аналогічні явища спостерігалися в 40% пацієнтів, а в групі порівняння не спостерігалися. При цьому зафіксовані пацієнтами побічні прояви не спричинювали відмову від застосування препарату, оскільки були нетривалими, а вираженість їх не була значною. Водночас явища, пов'язані з гастропатичним впливом препаратів, частіше спостерігалися в групі порівняння (40% пацієнтів), а в основній групі та групі плацебо-контролю зафіксовані лише поодинокі випадки, що швидко усувалися корекцією дієти (табл. 4).

Таблиця 4. Облік побічних ефектів та небажаних проявів при застосуванні препарату#

групи	основні	порівняння	плацебо-контроль	
Кількість хворих	n ₁ =20 + n ₂ =20	n _{1a} =20 + n _{2a} =20	n ₃ =5 + n _{3a} =5	P
Нудота	1; 2,5% (0-9,5)%	1; 2,5% (0-9,5)%	1; 10% (0-34,9)%	P=0,46
Больові відчуття в носі	6; 15% (5,8-27,6)%	0; 0% (0-4,7)%	4; 40% (13,4-70,3)%	P<0,001
Сльозотеча	4; 10% (2,8-21,1)%	0; 0% (0-4,7)%	2; 20% (2,3-48,8)%	P=0,04
Диспепсія	0; 10% (0-4,7)%	8; 20% (9,2-33,6)%	0; 0% (0-17,4)%	P=0,004
Порушення носового дихання	3; 7,5% (1,5-17,6)%	0; 0% (0-4,7)%	2; 20% (2,3-48,8)%	P=0,037

Примітки: # - визначення довірчого інтервалу часток (ДІ%), кутове перетворення Фішера, інтегральна оцінка, процедура Мараскуило-Ляха-Гур'янова для множинного порівняння часток

ВИСНОВКИ

- Дослідження препарату назальної форми кеторолаку трометаміну «Asprіx» в порівнянні з ін'єкційною формою кеторолаку трометаміну у післяопераційному періоді свідчить, що за вираженості фармакологічних ефектів інтраназальне введення кеторолаку можна порівняти з його внутрішньом'язевою ін'єкцією.
- Аналіз отриманих результатів показав, що застосування назальної форми кеторолаку трометаміну Asprіx у ранньому післяопераційному періоді забезпечує високий рівень знеболювання за такими показниками, як вираженість аналгезії, швидкість наростання ефекту та його тривалість, а також забезпечує скорочення курсу знеболювальної терапії.
- Аспрікс надає швидкий знеболюючий ефект при больовому синдромі середньої і високої інтенсивності, який вимагає знеболювання на опіодному рівні. При інтраназальному введенні кеторолаку первинний аналгетичний ефект настає майже в 4 рази швидше порівняно з внутрішньом'язевим введенням. Показники ефективності післяопераційного знеболювання пацієнтів, яким були виконані черезшкірні ендоскопічні втручання на нирках або після венектомії, суттєво не відрізняється.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Kehlet H., Wilmore D.W. Fast-track surgery. //Br J Surg. – 2005. – №92(4). – p. 3-4.
- Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence – based surgical care and the evolution of fast-track surgery. //Ann Surg. – 2008. – №248(2). – p. 189-89.
- Macintyre P.E., Schug S.A. Acute Pain Management – Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, NW, CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group, an Informa business, 2015.
- Боль и проблема безопасности НПВС: монография / А. В. Курята, Т. К. Лысунец, А. В. Зайченко, А. В. Черкасова. – Днепропетровск: Герда, 2014. – 84 с.
- Гуревич К.Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 3-8.
- Sprіx Nasal Spray. Drug Approval Package. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022382_sprіx_toc.cfm
- Garnock-Jones K.P. Intranasal ketorolac: for short-term pain management // Clin. Drug Investig. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 361-371.
- Grant G.M., Mehlisch D.R. Intranasal ketorolac for pain secondary to third molar impaction surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 1025-1031.
- NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies / Dodwell E., Latorre J., Parisini E. et al // Calcif. Tissue Int. – 2010. – Vol. 87, № 3. – P. 193-202.
- Кеторолак // Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Справочник Машковскогоon-line.
- Либина В.В., Безуглая Е.Н., Тимченко О.В., Лянунов Н.А., Орлова И.Н., Кудрис И.В. Сравнительное исследование биодоступности и других параметров фармакокинетики кеторолака у кроликов при введении в форме назальной спреев и раствора для инъекций // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. 2014. № 24 (195). Выпуск 28 – С.246-252.
- Moodie JE, Brown CR, Bisley EJ et al. The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain. //AnesthAnalg. 2008 Dec;107(6):2025-31.
- Boyer K., McDonald P., Zoetis T. A novel formulation of ketorolac tromethamine for intranasal administration: preclinical safety evaluation // Int. J. Toxicol. – 2010. – Vol. 29, № 5. – P. 467-478.
- Moodie JE, Brown CR, Bisley EJ et al. The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain. //AnesthAnalg. 2008 Dec;107(6):2025-31.
- SPRІX® Prescribing Information. Shirley, NY: American Regent, Inc; 2011.
- Singla N, Singla S, Minkowitz HS, Moodie J, Brown C. Intranasal ketorolac for acute postoperative pain //Curr Med Res Opin. – 2012 Jun;28(6):1052.
- Бур'янов О.А. Назальна форма кеторолаку трометаміну asprіx як аналгетичний препарат вибору в ортопедичних пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді / Бур'янов О.А., Омельченко Т.М. // Травма. – 2016 – № 3 (том 17). – С. 35-42.

ЧЕРНИЙ В.И., НАУМЕНКО А.В., РУДЬ А.А., ПРОДАН О.В.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАЗАЛЬНОЙ ФОРМЫ КЕТОРОЛАКА ТРОМЕТАМИНА «ASPRIX» И ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ КЕТОРОЛАКА ТРОМЕТАМИНА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами

В статье доказана эффективность и скорость наступления, продолжительность анальгетического действия назальной формы кеторолака трометаміна «Asprix» по сравнению с инъекционной формой кеторолака трометаміна в послеоперационном периоде. Приведены данные клинических исследований эффективности и безопасности препарата Асприкс. Асприкс обеспечивает быстрый обезболивающий эффект при болевом синдроме средней и высокой интенсивности, который требует обезболивания на опиоидном уровне. При интраназальном введении кеторолака первичный анальгетический эффект наступает почти в 4 раза быстрее по сравнению с внутримышечным введением. Показатели эффективности послеоперационного обезболивания пациентов, которым были выполнены чрескожные эндоскопические вмешательства на почках или после венэктомии, существенно не отличается.

Ключевые слова: *послеоперационное обезболивание, назальная форма кеторолака трометаміна «Asprix», инъекционная форма кеторолака трометаміна*

CHERNIY V.I., NAUMENKO A.V., RUD E.A., PRODAN O.V.

ANALGESIC EFFECTIVENESS COMPARISON OF NASAL FORMS KETOROLAC TROMETHAMINE «ASPRIX» AND INJECTABLE KETOROLAC TROMETHAMINE IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

State Scientific Institution "Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine," the State Administration (Kiev)

We prove the efficacy and the effect onset, analgesic effect duration of ketorolac tromethamine «Asprix» nasal form compared with injectable form of ketorolac tromethamine in the postoperative period. The data for clinical efficacy and safety of Asprix drug are available. Asprix provides a fast analgesic effect for pain syndrome of medium and high intensity, which requires analgesia by opioids. By ketorolac intranasal administration its primary analgesic effect is almost 4 times faster than by intramuscular injection. Indicators which promises more effective postoperative analgesia of patients who underwent percutaneous endoscopic renal surgery or after venectomy are not significantly different.

Keywords: *postoperative pain, nasal form of ketorolac tromethamine «Asprix», injectable form of ketorolac tromethamine.*