

Черний В.И.¹, Куглер С.Е.²

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

¹Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины;

²Киевская городская клиническая больница №17

В статье проведен анализ методов анальгезии, в том числе и перспективной интраназальной анальгезии. Приведены данные клинических исследований эффективности и безопасности препарата Асприкс.

Одной из актуальных проблем интенсивной терапии является недостаточное управление болью после хирургического вмешательства. Большинство пациентов (80-90%) после оперативного лечения испытывают боль от умеренной до невыносимой в течение первых 2-х недель после хирургического вмешательства. Оптимизация способа введения анальгетика является одним из основных факторов эффективности послеоперационного обезболевания. Интересной альтернативой препаратам, вводимым традиционно (внутримышечно, перорально, внутривенно) является интраназальное введение. Поэтому целесообразно было разработать аналогичный препарат кеторолака в форме спрея назального в Украине. Проведено сравнительное экспериментальное исследование биодоступности и других параметров фармакокинетики кеторолака при однократном интраназальном введении кроликам назальных спреев Кеторолак и SPRIX.

Интраназальное введение спреев Кеторолак и SPRIX характеризовалось более продолжительной абсорбцией кеторолака и более длительной циркуляцией в крови сравнительно с внутримышечным введением. В проведенных клинических исследованиях, интраназальный кеторолак продемонстрировал высокую эффективность, быстрое наступление анальгезии и хорошую переносимость, особенно у пациентов после больших операций. В результате проведенного исследования, было определено, что применение интраназального кеторолака резко снижает потребность в опиоидах. Оценка по «ВАШ» была статистически значимо ниже в группе кеторолака на протяжении всех 5 дней наблюдения. Пациенты гораздо выше оценивали качество анестезии при послеоперационной интраназальной анальгезии кеторолаком.

Ключевые слова: послеоперационное обезболевание, мультимодальный характер анальгезии, нестероидные противовоспалительные препараты, кеторолака трометамин.

Одной из актуальных проблем интенсивной терапии является недостаточное управление болью после хирургического вмешательства. Большинство пациентов (80-90%) после оперативного лечения испытывают боль от умеренной до невыносимой в течение первых 2-х недель после хирургического вмешательства [1, 2].

Установлено, что недостаточное послеоперационное обезболевание влечет за собой физиологические последствия: изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, ограниченную подвижность, иммуносупрессию, расстройство сна, плохой

аппетит, лекарственную зависимость, повышенный риск длительной хронической боли [3,4].

Доказано комплексное патологическое влияние послеоперационной боли на органы и системы. Развивающаяся гиперкатехоламинемия за счет раздражения гипоталамо-гипофизарно-кортико-адреналовой системы приводит к развитию тахикардии, гипертензии, аритмии и может завершиться острой ишемией миокарда. Снижается жизненная емкость легких с развитием ателектазирования, развивается пневмония. Спазм сосудов в зоне спланхникуса приводит к

парезу кишечника и транслокации кишечной флоры. Влияние на свертывание крови сопровождается гиперкоагуляцией с последующим тромбозом глубоких вен, ТЭЛА. Влияние послеоперационной боли на ЦНС приводит к формированию хронического болевого синдрома [5].

Актуальность проблемы послеоперационной боли обусловлена осознанием роли адекватного обезболивания в послеоперационной реабилитации пациентов, особенно пациентов высокой степени риска. Достижение комфортного самочувствия в послеоперационном периоде включает отсутствие болевого синдрома, излишней седации, избыточной системной воспалительной реакции в виде гипертермии, тахикардии, одышки, и сохраненной физической активности больных, которая предопределяет профилактику легочных и тромбоэмболических осложнений [6].

Адекватная послеоперационная анальгезия основывается на современных эффективных методах обезболивания и является основным условием реализации программы активной послеоперационной реабилитации. Разрабатываются современные эффективные методы анальгезии (мультимодальный характер анальгезии, концепция предупреждающей анальгезии), внедряются высокоэффективные методики послеоперационного обезболивания (контролируемая пациентом анальгезия и длительная эпидуральная анальгезия) [7].

Методика **контролируемой пациентом анальгезии** позволяет ему самостоятельно вводить себе анальгетик с помощью устройства, представляющего собой автоматический шприц с микропроцессорным управлением, приводимый в действие кнопкой. Так как больной, руководствуясь субъективным восприятием болевых ощущений, сам вводит препарат, возможна передозировка. Для безопасности пациента методика предполагает мониторинг жизненно важных функций.

Послеоперационная длительная эпидуральная анальгезия абсолютно показана у пациентов с высоким риском развития сердечно-легочных осложнений после торакальных, абдоминальных, ортопедических операций. В последние годы значительно участилось использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые рекомендуются ВОЗ в качестве “первого шага” послеоперационного обезболивания [8]. Расширились представления о механизмах воздействия НПВП на острую боль. Травма тканей сопровождается высвобождением аллогенных пептидов (простагландинов, субстанции P и т.п.) симпатическими постганглионарными нейронами, что вызывает сенситизацию периферических ноцицепторов со снижением болевых порогов и развитием первичной гиперальгезии в зоне повреждения. Параллельно в интактных околораневых тканях развивается вторичная гиперальгезия, которая является результатом центральной сенситизации нейронов задних рогов спинного мозга с активацией NMDA-рецепторов, с расширением рецепторных полей. В настоящее время доказано, что эффект НПВП обусловлен не только их обратимым ингибирующим воздействием на периферический синтез простагландинов, но и центральным механизмом действия НПВП. Доказано, что НПВП угнетают таламический ответ на ноцицептивную стимуляцию, препятствуют повышению концентрации простагландинов в спинномозговой жидкости в ответ на активацию NMDA-рецепторов, тормозят развитие вторичной гиперальгезии [9].

Большинство препаратов данной группы имеет длительный период полувыведения, что предупреждает резкое возобновление болевых ощущений. Эффективность НПВП повысилась с внедрением в клиническую практику форм для внутривенного введения, которые отличаются быстрым развитием анальгетического эффекта и значительным проникновением через гематоэнцефалический барьер с реализацией центральных механизмов действия.

Побочные эффекты НПВП связаны с угнетением активности ЦОГ-1, торможением синтеза простагландинов (повышенная кровоточивость, ulcerогенное воздействие на желудочно-кишечный тракт, нефротоксическое воздействие) и проявляются, преимущественно, при длительном их назначении. Определенные перспективы повышения качества послеоперационного обезболивания связаны с использованием препаратов, активных в пределах NMDA-рецепторного комплекса.

Оптимизация способа введения анальгетика является одним из основных факторов эффективности послеоперационного обезболивания. Известно, что время резорбции препарата из мышечной ткани и, особенно, подкожно-жировой клетчатки весьма вариабельно. Кроме того, при внутримышечном введении анальгетика его плазменная концентрация колеблется от пиковой до субанальгетической, а эффективная доза близка к той, которая вызывает угнетение дыхания [10].

Интересной альтернативой препаратам, вводимым традиционно (внутримышечно, перорально, внутривенно) является интраназальное введение. Назальные препараты системного действия включают гормоны, вакцины, антимигренозные, противосудорожные, антигистаминные средства, наркотические и ненаркотические анальгетики т.д. [11, 12, 13]. Интраназальный способ введения лекарственных средств приводит к их всасыванию через слизистую оболочку полости носа в системный кровоток [11].

Таким ингаляционным ненаркотическим анальгетиком является препарат SPRIX, спрей назальный («Luitpold Pharm.Inc.», США) содержит 15,0% кеторолака трометамин [14]. В целом ряде исследований показана высокая обезболивающая активность ненаркотического анальгетика кеторолака при интраназальном пути введения [15, 16, 17, 18]. Применение кеторолака может уменьшить потребность в нарко-

тических анальгетиках [19, 20, 21]. Интраназальное введение кеторолака позволяет избежать травматического инъекционного введения, снизить тяжесть и частоту побочных эффектов, а также обеспечить контролируемое пациентом обезболивание в госпитальных условиях и вне их.

Препарат предназначен для непродолжительного (до 5 дней) применения у пациентов с умеренными и сильными болями [11, 12, 13, 14]. В государствах СНГ препарат SPRIX, спрей назальный, не применяется, хотя потребность в таком препарате является очень высокой, особенно у онкологических больных [15, 16]. Поэтому целесообразно было разработать аналогичный препарат кеторолака в форме спрея назального в Украине [22, 23, 24].

Такой препарат был разработан и зарегистрирован в Украине. Асприкс – единственный препарат кеторолака трометамин в Украине в форме назального спрея – оказывающий быстрый обезболивающий эффект при болевом синдроме средней и высокой интенсивности, который требует обезболивания на уровне опиоидов. Известно, что наибольшие успехи послеоперационного обезболивания при помощи НПВП связаны с внедрением в клиническую практику именно кеторолака трометамин. Препарат не связывается с подтипами опиатных рецепторов м- (мю), д- (дельта), к- (капа), но внутримышечная доза 30 мг кеторолака трометамин продемонстрировала общий обезболивающий эффект аналогичный эффекту применения морфина в дозе 6 мг и 12 мг. [25].

Асприкс – нестероидный противовоспалительный препарат, который содержит кеторолака трометамин, ингибирует фермент циклооксигеназу (ЦОГ1 и ЦОГ2) в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, что приводит к снижению синтеза простагландинов, тромбоксана и простаглицлина. Один флакон содержит 0,63 г кеторолака трометамин, а 1 доза содержит 15,75 мг кеторолака трометамин. Кеторолака

трометамин является рацемической смесью [-] S- и [+] R – энантиомеричных форм, причем анальгетическая активность обусловлена S-формой.

Периоды полураспада при интраназальном и внутримышечном введении кеторолака трометамина похожи. Биодоступность кеторолака трометамина в дозе 31,5 мг при интраназальном введении составляет примерно 60% по сравнению с внутримышечным.

Проведено сравнительное экспериментальное исследование биодоступности и других параметров фармакокинетики кеторолака при однократном интраназальном введении кроликам назальных спреев Кеторолак и SPRIX, а также внутримышечном введении препарата Кеторолак (раствор для инъекций 10мг/мл) [26]. При интраназальном введении препаратов Кеторолак и SPRIX наблюдается высокая скорость всасывания кеторолака в системный кровоток и сходная динамика его содержания в плазме.

Время достижения максимальной концентрации кеторолака в плазме как при интраназальном, так и при внутримышечном введении, составило 0,5 ч. Максимальная концентрация кеторолака при интраназальном введении спрея Кеторолак составила 3576,7 нг/мл, спрея SPRIX – 2611,2 нг/мл, а при внутримышечном введении – 7337,5 нг/мл.

Несмотря на то, что абсолютные концентрации кеторолака в плазме при интраназальном введении спреев нижнего уровня при внутримышечном введении, в процентном отношении относительно C_{max} они составили через 5 мин после введения соответственно, 69,3 % и 78,5 % от C_{max} , через 10 минут – 83,8 % и 99,2 % от C_{max} , что превышает соответствующие показатели для инъекционного раствора – через 5 мин – 50 % от C_{max} , через 10 мин – 70 % от C_{max} . Это свидетельствует о том, что при интраназальном введении кеторолака первичный анальгетический эффект наступает быстрее по сравнению с внутримышечным введением.

При внутримышечном введении кеторолака в период после достижения C_{max} уровень

кеторолака в плазме быстро снижался: к 3 ч – более чем в 3 раза (до 2116,9 нг/мл = 28,9 % от C_{max}), к 6 ч – до 685,4 нг/мл (= 9,3 % от C_{max}). В отличие от инъекционного введения, интраназальная инстилляционная форма препаратов в форме спреев характеризуется фармакокинетическими кривыми содержания кеторолака, не имеющими четких пиков, а их максимумы имеют форму плато, что предполагает более продолжительный обезболивающий эффект в сравнении с внутримышечным введением препарата.

Интраназальное введение спреев Кеторолак и SPRIX характеризовалось более продолжительной абсорбцией кеторолака и более длительной циркуляцией в крови сравнительно с внутримышечным введением.

Фармакокинетические кривые, отражающие зависимость концентрации кеторолака в плазме крови кроликов от времени, после интраназального введения препаратов кеторолак и SPRIX очень похожи. Описанные отличия в фармакокинетических параметрах кеторолака при интраназальном введении этих препаратов могут быть обусловлены разницей в составе вспомогательных веществ, поскольку содержание кеторолака в обоих препаратах одинаково и составляет 15,0%.

Разработанный препарат Кеторолак спрей назальный характеризовался несколько более высокой относительной биодоступностью, чем препарат SPRIX спрей назальный. Физико-химические свойства разработанного препарата (распределение аэрозольных частиц по размерам, высокая осмолальность и биоадгезия) оптимальны для его осаждения в полости носа, высвобождения и всасывания кеторолака. По выраженности фармакологических эффектов интраназальное введение кеторолака сопоставимо с его внутримышечной инъекцией [26].

В другом исследовании кеторолака трометамин (31,5 мг) вводили интраназально здоровым добровольцам четыре раза в день

в течение 5 дней. Показатели максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}), времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) и площади под кривой концентрация-время (AUC) после последней дозы были сопоставимы с результатами, полученными при исследовании с однократным введением. Накопление кеторолака трометамин в особых группах населения, таких как пожилые люди, дети, больные с почечной недостаточностью или заболеваниями печени, не изучалось.

Сцинтиграфическая оценка распределения кеторолака трометамин после интраназального дозирования показала, что большая часть кеторолака трометамин локализуется в полости носа и глотки, менее 20% локализуется в пищеводе и желудке, и нулевая или незначительное количество – в легких (<0,5%). Кеторолака трометамин показал высокую способность связываться с белками крови (99%).

Кеторолака трометамин в значительной степени метаболизируется в печени. Продуктами метаболизма является гидроксильированные и конъюгированные формы выходного лекарственного средства. Основной путь выведения кеторолака и его метаболитов почечный.

Исследовано изменение фармакокинетических показателей кеторолака трометамин у пациентов пожилого возраста. При однократном интраназальном введении кеторолака трометамин (31,5 мг), было проведено сравнительное исследование фармакокинетических показателей у субъектов 65 лет и старше с субъектами до 65 лет. Влияние кеторолака трометамин было на 23% выше у людей 65 лет и старше, что выразилось в более высокой максимальной концентрации кеторолака в крови (2028 нг/мл и 1840 нг/мл, соответственно) и в большем конечном периоде полувыведения препарата (4,5 часа против 3,3 часов соответственно).

Необходимо, чтобы при применении препарата кеторолак спрей аэрозольная струя

осаждалась в полости носа, а не попадала в легкие при вдохе или удалялась из полости носа при выдохе, которые могут сопровождать впрыскивание препарата. В связи с этим капли в аэрозольной струе должны иметь преимущественно размер частиц более 10 мкм. На этапе фармацевтической разработки с использованием метода лазерной дифрактометрии было определено распределение по размерам частиц в аэрозольной струе, средний диаметр частиц и содержание фракции с размером частиц менее 10 мкм. На гистограммах, характеризующих распределение частиц по размерам в аэрозольной струе препарата кеторолак спрей назальный, полученная методом лазерной дифракции, средний диаметр частиц оказывается в несколько раз больше 10 мкм и составляет около 41,44 мкм. Размер частиц в аэрозольной струе характеризуется гауссовским распределением: диаметр 10% частиц не превышает 22,59 мкм, а диаметр 90% частиц – 76,45 мкм. Содержание фракции частиц с диаметром менее 10 мкм очень невелико и составляет 1,26%.

Таким образом, распределение частиц по размерам способствует осаждению аэрозольной струи именно в полости носа, что важно для дозирования препарата. При этом поверхностно-активное вещество в составе препарата способствует биоадгезии (хорошему смачиванию им слизистой оболочки полости носа и растеканию препарата по ее поверхности), что обеспечивает всасывание кеторолака со всей поверхности слизистой, а не с отдельных участков.

В последние годы продолжают активные исследования эффективности интраназального пути введения кеторолака трометамин при остром болевом синдроме [29]. О. В. Тимченко и соавт. [29] провели сравнительное изучение анальгезирующей и противовоспалительной активности кеторолака при интраназальной инстилляцией и внутривенном и мышечном введении крысам. Объектом исследования был препа-

рат Кеторолак спрей назальний, фармацевтична розробка якої здійснювалась в ГП «ГНЦЛС», г. Харків. Установлено, що кеторолак при інтраназальній інстиляції, так же як і при внутрим'язковому введенні крысам в умовах болю різної етіології і запалення, надає характерні анальгетичні і протизапальні ефекти [29].

Ефективність і переносимість інтраназального кеторолака (SPRIX (R)) оцінювалась у пацієнтів, перенеслих операції на брюшній порожнині. В післяопераційному періоді 214 хворих отримували інтраназально кеторолак в дозі 31,5 мг, а 107 хворих – інтраназально плацебо кожні 6 год після операції в термін 48 год, потім до 4-х раз в добу в термін 5 днів. Контролювана пацієнтом анальгезія сульфатом морфіну була доступна в обох групах за потреби. В групі, отримувальній кеторолак, ефективність знеболювання за порівнянням з плацебо вище (117,4 проти прогнозу 89,9, $p = 0,032$; різниця 27,6; 95% ДІ 2.5-52.7). Установлено суттєве зменшення інтенсивності болю в групі, отримувальній кеторолак, через 20 хв після введення першої дози ($p=0,01$). Доза вводимого морфіну в термін 48 год зменшилась на 26% в групі, отримувальній кеторолак, за порівнянням з плацебо ($p=0,004$) [31].

Brown C. et al. [22] оцінювали знеболювальну ефективність і переносимість інтраназального кеторолака у пацієнтів в післяопераційному періоді в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Пацієнти отримували інтраназальний кеторолак (31,5 мг) або плацебо три рази в добу в термін 5 днів. Контролювана пацієнтом анальгезія сульфатом морфіну була доступна в обох групах за потреби. Використання морфіну було зменшено на 34% в групі, отримувальній кеторолак, за порівнянням з групою плацебо. Частота побічних

явишень (около 98%) була однаковою в обох групах. Найчастішими побічними ефектами в обох групах були нудота і блювота. Раздраження слизової носа частіше розвивалось у кеторолака за порівнянням з плацебо (24% проти 2%) [23].

Moodie JE et al. [28] оцінили ефективність і безпеку застосування інтраназального кеторолака триметаміну для лікування післяопераційного болю. Було проведено подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з участю пацієнтів, перенеслих великі операції, які були рандомізовані за дозою отримуваного інтраназального кеторолака (10 мг або 31,5 мг), або плацебо кожні 8 год в термін 40 год. Контролювана пацієнтом анальгезія сульфатом морфіну була доступна в обох групах за потреби. Установлено, що 30 мг інтраназального кеторолака продемонстрували більш значущу анальгезию за порівнянням з 10 мг інтраназального кеторолака і плацебо [31].

В проведених клінічних дослідженнях, інтраназальний кеторолак продемонстрував високу ефективність, швидке настання анальгезії і хорошу переносимість, особливо у пацієнтів після великих операцій. Рекомендована дозування: 31,5 мг (за одну нажаттю спрею 15,75 мг в кожну ноздрю) кожні 6-8 год до 4 раз/добу [32].

Пацієнти після абдомінальних операцій були рандомізовані в 2 групи: тільки інтраназальний кеторолак ($n=214$) і плацебо ($n=107$), і отримували препарат кожні 6 год в термін перших 2 добу після операції, потім 4 раз/добу в термін 5 днів. По закінченні 2 добу у пацієнта з'явився доступ до самостійного введення морфіну. Якщо морфін не потрібався – пацієнт приймав парацетамол [33]. В результаті проведеного дослідження, було встановлено, що застосування інтраназального кеторолака різко зменшує потребу в опіоїдах. Оцінка по «ВАШ»

была статистически значимо ниже в группе кеторолака на протяжении всех 5 дней наблюдения. Пациенты гораздо выше оценивали качество анестезии при послеоперационной анальгезии кеторолаком. Кеторолак хорошо переносился основным количеством пациентов: большинство побочных реакций выражалось местным раздражением, назальным дискомфортом или риналгией (1,5%) [30]. Интраназальная форма, по мнению авторов исследования, может являться современной альтернативой введению инъекционных и таблетированных форм кеторолака трометамин для пациентов, требующих терапии болевого синдрома на опиоидном уровне.

Максимальная суточная доза кеторолака трометамин: 8 доз по 15,75 мг (впрыскиваний) = 126 мг. Препарат рекомендован к применению не более 5 суток. Хранить флакон в прохладном (от 2-8°C) в защищенном от света месте.

Способ применения состоит из следующего алгоритма: мягко прочистить ноздри. Перед первым распылением пять раз нажать на распылитель в воздух, до образования равномерного облака спрея. Наклонив голову немного вперед произвести одно распыление сначала в левую ноздрю в направлении кончика спрея от центра носа, затем то же самое сделать в правую ноздрю в направлении кончика спрея от центра носа. Не вдыхать.

Строгий учет противопоказаний и особенностей применения кеторолака трометамин являются гарантией безопасного и успешного применения препарата. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к кеторолаку трометамину, у пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта, бронхиальной астмой, ринитом, ангионевротическим отеком или крапивницей, тяжелой сердечной недостаточностью, носовыми полипами, отеком Квинке или бронхоспазмом. Не используется при родах, беременности и лактации, у детей до 17 лет.

По данным проведенных клинических исследований, у большинства пациентов

после травматологических и гинекологических операций назальный спрей хорошо переносился. Наиболее распространенным побочным эффектом был носовой дискомфорт и раздражение носоглотки. Эти явления проходили в течении 5 минут и не усиливались при повторном введении [30, 31, 32].

Благодаря накопившемуся опыту и данным клинических исследований, на сегодняшний день существует 2 основные концепции терапии сильных болевых синдромов: системная мультимодальная анальгезия и мультидисциплинарная терапия (включающая невральные, локальные, нейроаксиальные блокады, лекарственную или нейростимуляционную терапию с помощью имплантируемых систем). Кроме того, существуют мануальные, физические и психологические воздействия на периферическую и центральную нервную систему, сочетаемые с системной терапией.

Традиционно, мультидисциплинарную схему терапии боли активно пропагандируют в Американской ассоциации боли. Такой подход подразумевает использование специальной техники для воздействий на нервную систему пациента и объединяет интересы менеджеров, медиков, производителей и т.д. К сожалению, при таком подходе возможен коммерческий интерес участников процесса. Важен объективный анализ результатов лечения разных видов острой и хронической боли на основе и той и другой концепций. Принятая Европейской ассоциацией анестезиологов Хельсинкская декларация безопасности пациента (2010) предусматривает систему учета критических инцидентов в периоперационной анестезиологической практике, осложнений и оценку безопасности разных методов обезбоживания в хирургии [5, 7, 33, 34, 36].

Анализируя современные тенденции послеоперационного обезбоживания, можно отметить, что мультимодальный характер послеоперационной анальгезии требует дальнейшего совершенствования методов (использование минимальных доз лекарственных препаратов, различных способов их

введения) для получения максимальной анальгезии и минимизации риска побочных эффектов. Полученные данные проведенных клинических исследований позволят усовершенствовать национальные стандарты и протоколы послеоперационного обезбоживания в Украине.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- G. Oderda. *Challenges in the Management of Acute Postsurgical Pain. Pharmacotherapy. 2012;32 (9 Suppl):15-55.*
- H. J. Gerbershagen, S. Aduckathil, A. J. M. van Wijck et al. *Pain Intensity on the First Day after Surgery. A prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology. 2013;118(4):934-944.*
- C. L. Wu, S.N. Raja. *Treatment of acute postoperative pain. Lancet. 2011;377(9784):2215-2225.*
- E. G. VanDenKerkhof, W. M. Hopman, T. Towheed et al. *Pain, health-related quality of life and health care utilization after inpatient surgery: a pilot study. Pain Res Manag. 2006;11(1):41-47.*
- Овечкин А.М., Свиридов С.В. *Послеоперационная боль и обезбоживание: современное состояние проблемы // Медицина неотложных состояний. -2011. -№6 (37). - С. 27-36.*
- Овечкин А. М. *Послеоперационный болевой синдром: клиничко-патофизиологическое значение и перспективные направления терапии. // Consilium Medicum, 2005, том 7, № 6. - С. 486-490.*
- 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.*
- Евсеев М.А. *Нестероидные противовоспалительные препараты пищеварительный тракт. - Пфайзер Интернэшнл Эл Эл Сиу - 2008.*
- Боль и проблема безопасности НПВС: монография / А. В. Курята, Т. К. Лысунец, А. В. Зайченко, А. В. Черкасова. "Днепропетровск: Герда, 2014. - 84 с.
- Moen MD. *Topical diclofenac solution // Drugs. - 2009/ - №69(18). - P. 2621-32.*
- Гуревич К.Г. *Разработка системы интраназальной доставки лекарственных средств // Качественная клиническая практика. - 2002. - № 1. - С. 3-8.*
- Amol K., Sanjay P., Satish D. *A overview of nasal drug delivery system // Pharmacologyonline. - 2011. - Vol. 3. - P. 1242-1255.*
- Parvathi M. *Intranasal drug delivery to brain: an overview // Inter. J. Res. Pharm. Chem. - 2012. - Vol.2, № 3. - P. 889-895.*
- Sprinx Nasal Spray. Drug Approval Package. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022382_sprinx_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., Mehlich 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.*
- Moodie J.E., Brown C.R., Bisley E.J. *The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain // Anesth. Analg. - 2008. - Vol. 107, № 6. - P. 2025-2031.*
- Snyder M.B., Bregmen D.B. *SPRIX (ketorolac tromethamine) nasal spray: a novel nonopioid alternative for managing moderate to moderately severe dental pain // Compend. Contin. Educ. Dent. - 2012. - Vol. 33, № 1. - P. 2-11.*
- Takkouche B., Regueira-Múndez C., Etmian M. *Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. - 2008. - Vol. 100, № 20. - P. 1439-1447.*
- 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.*
- Овечкин А.М. *Нестероидные противовоспалительные средства в анестезиологии и хирургии // Региональная анестезия и лечение острой боли. - 2009. - Т. 3, № 2. - P. 5-14.*
- Intranasal ketorolac for postoperative pain: a phase 3, double-blind, randomized study / Brown C., Moodie J., Bisley E., Bynum L. // *Pain Med. - 2009. - Vol. 10, № 6. - P. 1106-1114.*
- Intranasal ketorolac for acute postoperative pain / Singla N., Singla S., Minkowitz H. et al // *Curr Med Res Opin. - 2010. - Vol. 26, № 8. - P. 1915-1923.*
- Boyer K., McDonald P., Zoetis T.A. *A novel formulation of ketorolac tromethamine for intranasal administration: preclinical safety evaluation // Int. J. Toxicol. - 2010. - Vol. 29, № 5. - P. 467-478.*
- Кеторолак // *Лекарственные средства / М. Д. Машковский. - Справочник Машковского on-line.*
- Либина В.В., Безуглая Е.Н., Тимченко О.В., Ляпунов Н.А., Орлова И.Н., Кудрис И.В. *Сравнительное исследование биодоступности и других параметров фармакокинетики кеторолака у кроликов при введении в форме назальных спреев и раствора для инъекций // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. 2014. № 24 (195). Выпуск 28 - С.246-252.*
- Grant G. M. *Intranasal ketorolac for pain secondary to third molar impaction surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Grant G.M, Mehlich D.R. // J. Oral Maxillofac. Surg. - 2010. - V. 68, № 5. - P. 1025 - 1031.*
- Moodie J. E. *The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain / Moodie J. E., Brown C. R., Bisley E. J. // Anesth. Analg. - 2008. - V. 107, № 6. - P. 2025-2031.*
- Тимченко О. В., Чайка Л. О., Ляпунов М. О., Либина В. В., Андрианова Т. В. *Порівняльне фармакологічне дослідження кеторолаку при інтраназальному та внутрішньом'язовому введенні шуром // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2013/ - № 3 (34) - С.67-72.*
- 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.*
- Moodie JE, Brown CR, Bisley E et al. *The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain. // Anesth Analg. 2008 Dec;107(6):2025-31.*
- SPRIX® Prescribing Information. Shirley, NY: American Regent, Inc; 2011.
- Овечкин А.М., Никода В. В. *Европа против боли. Обзорные материалы IV Конгресса Европейской Федерации международной ассоциации по изучению боли (EFIC). // Боль, 2004, № 3, С.69-72.*
- Овечкин А.М., Романова Т. Л. *Послеоперационное обезбоживание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. // Русский медицинский журнал, 2006, № 12, С.865-872.*
- Осипова Н.А. *Современные тенденции в науке и практике лечения боли. // Анестезиология и реаниматология. - 2014. - № 2. - С.26-32.*

ЧЕРНІЙ В.І., КУГЛЕР С.Є.

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ

У статті проведено аналіз методів аналгезії, в тому числі і перспективної інтраназальної аналгезії. Наведено дані клінічних досліджень ефективності і безпеки препарату Аспрікс.

Однією з актуальних проблем інтенсивної терапії є недостатнє управління болем після хірургічного втручання. Більшість пацієнтів (80-90%) після оперативного лікування відчувають біль від помірної до нестерпної протягом перших 2-х тижнів після хірургічного втручання. 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. Проведено порівняльне дослідження біодоступності та інших параметрів фармакокінетики кеторолака при одноразовому інтраназальному введенні кроликам назальних спреїв Кеторолак та SPRIX.

Інтраназальне введення спреїв Кеторолак та SPRIX характеризувалося більш тривалою абсорбцією кеторолака і більш тривалою циркуляції в крові порівняно з внутрішньом'язовим введенням. У проведених клінічних дослідженнях, інтраназальний кеторолак продемонстрував високу ефективність, швидке настання аналгезії і хорошу переносимість, особливо у пацієнтів після великих операцій. В результаті проведеного дослідження, було визначено, що застосування інтраназального кеторолака різко знижує потребу в опіоїдах. Оцінка за «ВАШ» була статистично значущо нижче в групі кеторолака протягом усіх 5 днів спостереження. Пацієнти набагато вище оцінювали якість анестезії при післяопераційній інтраназальній аналгезії кеторолаком.

Ключові слова: післяопераційне знеболення, мультимодальний характер аналгезії, нестероїдні протизапальні препарати, кеторолаку трометаміну.

CHERNIY V., KUGLER S.

NEW FEATURES OF POSTOPERATIVE ANALGESIA

The article analyzes the methods of analgesia, including promising intranasal analgesia. The data of clinical efficacy and safety studies Aspriks drug.

One of the current problems of intensive care is the lack of pain management after surgery. The majority of patients (80-90%) after surgery experience pain of moderate to unbearable for the first 2 weeks after surgery. Optimization of the route of administration of analgesic is a major factor in the effectiveness of postoperative analgesia. An interesting alternative formulations conventionally administered (intramuscularly, orally, intravenously) is intranasal administration. A comparative experimental study of the bioavailability and other parameters of ketorolac pharmacokinetics after a single intranasal administration to rabbits Ketorolac nasal sprays and SPRIX.

Intranasal administration of Ketorolac and sprays SPRIX characterized by a prolonged absorption of ketorolac and longer circulating in the blood compared with intramuscular injection. In clinical trials, intranasal ketorolac ketorolak demonstrated high efficacy, rapid onset of analgesia and tolerability, especially in patients after major operatsiy. A result of the research, it was determined that the use of intranasal ketorolaka dramatically reduces the need for opioids. Based on "VAS" was significantly lower in the group ketorolaka throughout the 5 days of observation. Patients were assessed much higher quality of anesthesia for postoperative analgesia intranasal ketorolac.

Keywords: postoperative analgesia, multimodal analgesia, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ketorolac tromethamine.