ПРОБЛЕМА КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЛОТКИ

В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Острая и хроническая боль выполняет сигнальную функцию при патологическом процессе или травматическом повреждении. Согласно патофизиологическим механизмам болевого синдрома, основным фактором, приводящим к его формированию, является развитие гипералгезии. В амбулаторной практике врача-оториноларинголога купирование болевого синдрома является важной частью комплекса лечебных мероприятий, что обосновывает целесообразность использования нестероидных противовоспалительных препаратов. Одним из представителей данной группы лекарственных препаратов является Оки (кетопрофен), который оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Ключевые слова: болевой синдром, первичная гипералгезия, вторичная гипералгезия, послеоперационный период, фармакологическая анальгезия.

S.V. MOROZOVA, MD, Prof., L.S. BUDEYKINA

Sechenov First Moscow State Medical University

ISSUE OF PAIN MANAGEMENT IN PHARYNX DISEASES IN OUTPATIENT PRACTICE

Acute and chronic pain has a signal function in pathologic process or traumatic damage. According to pathophysiologic mechanisms of the pain syndrome, the major factor leading to its formation is development of hyperalgesia. In the outpatient practice of the ENT-specialist pain syndrome management is an important part of a complex of therapeutic measures, which justifies rationality of use of non-steriod anti-inflammatory drugs. One of the representatives of this group of drugs is OKI (ketoprofen) that have anti-inflammatory, analogizing and anti-febrile action.

Keywords: pain syndrome, primary hyperalgesia, secondary hyperalgesia, post-operative period, drug analgesia.

Проблема обезболивания актуальна на сегодняшний день в медицине в целом и в амбулаторной оториноларингологической практике в частности.

Острая и хроническая боль выполняет сигнальную функцию при патологическом процессе или травматическом повреждении. В этом заключается положительное значение феномена боли, однако при выраженной ее интенсивности и продолжительности наступает нервно-психическое истощение, в связи с которым возникает необходимость применения анальгетических препаратов [1].

Купирование и предупреждение болевого синдрома является важной проблемой с давних времен. Письменные источники еще в XV в. до н. э. содержат сведения об использовании с целью обезболивания настойки мандрагоры, белладонны, опиума. Широко применялось механическое сдавливание нервных стволов, местное охлаждение льдом и снегом для достижения обезболивающего эффекта. Однако данные методы не позволяли достичь надлежащего анальгезирующего эффекта, а нередко были небезопасными для здоровья и даже жизни пациента.

Известным представителем анестетиков, свыше пяти тысяч лет служившим альтернативой общей анестезии в хирургии и стоматологии, является кокаин [2]. В высокогорных Андах инки проводили операции под «местной

анестезией» с помощью сока разжеванных листьев коки: доктор с целью уменьшения боли капал свою слюну, смешанную с соком листьев, на рану пациента. В Европу коку завезли в XVI веке и начали использовать в медицинской практике: при лечении травм и гнойных ран [3, 4]. В оториноларингологии для обезболивания при проведении хирургических вмешательств большие возможности открылись благодаря способу местной аппликационной анестезии слизистой оболочки кокаином, предложенному в конце XIX в. русским врачом В.К. Анрепом, а впоследствии, уже в XX в., введением в практику А.В. Вишневым и А.Д. Сперанским местного обезболивания новокаином.

Успех и развитие современной хирургии напрямую связаны с расширением возможностей анестезиологического пособия и совершенствованием средств обезболивания. В то же время до настоящего времени остается актуальной проблема купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде, которым страдают от 30 до 75% пациентов [5]. К примеру, анализ качества обезболивания, проведенный среди 20 тыс. пациентов хирургического профиля в Великобритании, показал, что боли средней интенсивности в послеоперационном периоде испытывали 29,7% пациентов, высокой интенсивности – 10,9% [6].

Согласно патофизиологическим механизмам болевого синдрома, основным фактором, приводящим к его

формированию, является развитие гипералгезии. В области хирургического поля формируются зоны повышенной болевой чувствительности (зоны сниженных болевых порогов). Выделяют первичную и вторичную зоны гипералгезии. Первичная гипералгезия возникает непосредственно в зоне поврежденных тканей. В связи с разрушением тканевых структур активизируется синтез метаболитов арахидоновой кислоты, которые являются медиаторами боли. Сенсибилизация периферических ноцицепторов обусловлена действием последних, выделяющихся из плазмы крови, из поврежденных клеток, а также из окончаний С-афферентных волокон. Этот механизм реализуется непосредственно во время проведения хирургического вмешательства. Позднее вокруг зоны повреждения формируется область вторичной гипералгезии. Она развивается в результате включения центральных механизмов сенсибилизации ноцицепторов, которые находятся в задних рогах спинного мозга. Развитие вторичной гипералгезии не только усиливает интенсивность острого болевого синдрома, но и является триггерным моментом для его хронизации [7, 8].

В амбулаторной практике врача-оториноларинголога вопрос анальгезии был и остается чрезвычайно актуальным. Так, инфекционно-воспалительные заболевания глотки являются одной из наиболее частых причин обращения к специалистам. Данная группа заболеваний имеет медико-социальную значимость, которая определяется высоким уровнем их распространенности, особенно среди детей и людей молодого, трудоспособного возраста [9, 10].

Следует отметить, что ангина как общее инфекционное заболевание с местными проявлениями в виде острого воспаления одного или нескольких компонентов лимфаденоидного глоточного кольца вызывает выраженный болевой эффект [11]. Патогенез болевого синдрома при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки возникает в ответ на раздражение специфических рецепторных окончаний, в первую очередь находящихся в слизистой оболочке глотки. Для острого фарингита характерна интенсивная боль в глотке при «пустом глотке», сопровождающаяся ощущением саднения, першения, дискомфорта в горле, в то время как при ангине боль максимально выражена при проглатывании пищевого комка [12].

К гнойным осложнениям острых воспалительных заболеваний глотки относят паратонзиллярный абсцесс, парафарингеальную флегмону, ретрофарингеальный абсцесс, флегмону шеи, медиастинит и сепсис. После стационарного лечения данная категория больных в послеоперационном периоде проходят дальнейшее лечение у ЛОР-врача на амбулаторном этапе. Амбулаторное ведение больных после вскрытия паратонзиллярного и заглоточного абсцесса, состояния после коллярной медиастинотомии требует выраженной анальгезирующей терапии. Отечественная литература уделяет сравнительно мало внимания данной патологии, несмотря на то, что возникновение таких осложнений является достаточно распространенным, опасным и сложным в лечебной тактике состоянием больного.

Хронический фарингит может быть как самостоятельным заболеванием, так и одним из проявлений заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушения обмена веществ, воздействия профессиональных факторов, злоупотребления алкоголем и курения. Клиническая картина хронического фарингита при всех его формах проявляется в ощущении наличия инородного тела в глотке, стойкой и умеренной фарингоалгией [13–15].

Кроме того, фарингеальная боль может иметь неинфекционную этиологию при механическом повреждении при попадании в глотку или пищевод инородных тел, до и после удаления которых присутствует болевой синдром. Химический, термический ожог, вдыхание загрязненного воздуха, неблагоприятные профессиональные факторы, курение, общее или локальное переохлаждение, чрезмерно острая, раздражающая пища также вызывает фарингоалгию. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта и средостения боль в горле может носить рефлекторный характер. Этиологическим звеном появления фарингеальной боли могут быть опухоли полости рта и ротоглотки [16].

Стоит также отметить, что в послеоперационном периоде после аденотомии, тонзиллэктомии и лакунотомии вопрос применения обезболивания считается достаточно актуальным [16, 17].

Туширование гранул задней стенки глотки, удаление папилломы или кисты небной миндалины, выполненное в амбулаторных условиях, в ряде случаев также требует купирования болевого синдрома в периоде восстановления после манипуляции.

Таким образом, в амбулаторной практике врача-оториноларинголога купирование болевого синдрома является важной частью комплекса лечебных мероприятий.

В качестве симптоматической и патогенетической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки, купирования болевого синдрома после хирургических вмешательств на этой области наиболее оправдано применение лекарственных препаратов, обладающих анальгезирующим, противовоспалительным, жаропонижающим действием.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко распространены в клинической практике в течение многих лет [18, 19].

Заслуживает внимания препарат кетопрофен, который оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Ингибируя циклооксигеназу ЦОГ-1 и ЦОГ-2, угнетает синтез простагландинов. Обладает антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, способствующих разрушению тканей при хроническом воспалении. Снижает выделение цитокинов, тормозит активность нейтрофилов.

Кетопрофен впервые появился в Европе в 1971 г. и стал широко использоваться в клинике [1]. P. Sarzi-Putini и соавт. (2010) указывают на достаточную доказательную базу, свидетельствующую об эффективности препарата.

Липофильность и относительно небольшие размеры молекулы кетопрофена определяют его способность легко проникать в воспаленные ткани [1, 20].

Как было отмечено выше, опыт использования кетопрофена включает все заболевания и патологические состояния, при которых назначение НПВП признается целесообразным. Работу с кетопрофеном облегчает наличие широкого спектра лекарственных форм: раствора для внутривенного и внутримышечного введения, стандартных таблеток, капсул контролируемого высвобождения, форм для местного применения, ректальных свечей.

Кетопрофен – эффективное средство ургентного обезболивания. В 2009 г. были опубликованы данные метаанализа Cochrane, оценивающего результаты однократного приема кетопрофена в дозе 25–100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом послужили данные 14 рандомизированных контролируемых исследований (968 больных, получавших кетопрофен, 520 – плацебо), а основным критерием оценки было снижение боли > 50% на срок от 4 до 6 ч. Исследователи использовали индекс NNT (number need to treat), показывающий число больных, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо. Этот индекс составил 2,4–3,3, что показывает достаточно высокую эффективность препарата [21].

Работа S. Karvonen и соавт. (2008) является примером успешного применения кетопрофена в ортопедической хирургической практике. Здесь кетопрофен в дозе 300 мг/сут был использован у 60 больных, перенесших ортопедические операции. Контроль составили пациенты, получавшие плацебо или парацетамол 4 г/сут. Критерием эффективности, кроме снижения выраженности боли, была оценка «опиоид-сберегающего» действия, которое определялось при сравнении необходимой для стойкой анальгезии дозы фентанила. Этот эффект был отмечен лишь в группе кетопрофена: средняя доза фентанила здесь оказалась на 22% меньше по сравнению с группой плацебо и на 28% меньше в сравнении с группой парацетамола [22].

Удачной демонстрацией преимуществ кетопрофена в практике врача-ревматолога стала работа I. Jokhiо и соавт. (1998), которые сравнили его с диклофенаком у 180 пациентов, испытывающих выраженные боли (среднее значение по визуально-аналоговой шкале ~70 мм) вследствие травмы или острой патологии мягких тканей ревматической природы. При этом была использована «ступенчатая» терапия: в первый день НПВП применяли в виде в/м инъекций, а затем перорально. Соответственно, половина пациентов получила две инъекции кетопрофена по 100 мг, а затем принимали этот препарат по 100 мг 2 раза в день. Вторая группа больных получила две инъекции диклофенака по 75 мг, а в дальнейшем принимали его по 50 мг 3 раза в день внутрь. Курс лечения составил 2 недели. К концу периода наблюдения кетопрофен демонстрировал лучшие результаты. При этом 72% больных, получавших кетопрофен, оценили его переносимость как «хорошую или отличную»; такую оценку диклофенаку дали лишь 50% пациентов [23].

Хорошие результаты были отмечены при использовании кетопрофена в стоматологической практике. В ходе исследования, проведенного J. Olson N. и соавт. (2001),

239 пациентам после удаления 3-го моляра был назначен кетопрофен в минимальной дозе (25 мг), ибупрофен 400 мг или парацетамол 1000 мг; «пассивным» контролем являлось плацебо. Сравнивалось число пациентов, у которых спустя 6 ч после экстракции зуба боль полностью отсутствовала. Этот результат был достигнут почти у всех больных, получивших кетопрофен, – 99%, у 96%, получивших ибупрофен, и 88% – парацетамол (разница недостоверна). Все активные препараты превосходили плацебо, на фоне которого боль купировалась лишь у одной трети пациентов (33,6%). Как видно, даже минимальная доза кетопрофена дает столь же выраженное (и даже несколько большее) облегчение боли как стандартные терапевтические дозы ибупрофена и парацетамола [24].

Наглядным доказательством высокой анальгетической эффективности кетопрофена стала работа итальянских ученых P. Sarzi-Puttini и соавт. (2013) – метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований (n = 898), в которых сравнивалось действие кетопрофена 50–200 мг/сут с ибупрофеном 600–1800 мг/сут или диклофенаком 75–100 мг/сут у больных с разными ревматическими заболеваниями. Кетопрофен показал достоверное превосходство над препаратами сравнения в 9 из 13 рандомизированных клинических исследований. При этом вероятность достижения благоприятного эффекта при назначении кетопрофена была почти в 2 раза выше [25].

Кетопрофен обладает высоким противовоспалительным потенциалом. Помимо экстренного обезболивания, препарат оказался эффективным средством для длительного контроля боли при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Важным доказательством достоинств кетопрофена стало европейское проспективное открытое исследование, включающее около 20 тыс. больных с различной ревматической патологией, в основном остеоартрозом. Через один месяц более 70% пациентов, принимавших кетопрофен в дозе 200 мг/сут, отметили хороший или превосходный результат; при этом осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта суммарно возникли у 13,5%, а язвы и кровотечения лишь у 0,03% [26].

Работа M. Schattenkirchner и соавт. (1991) показала хорошую переносимость кетопрофена при длительном использовании. В исследовании 823 больных остеоартрозом и ревматоидным артритом получали кетопрофен в течение года. На фоне лечения осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта возникли у 28% пациентов (лишь у 1,7% серьезные), а со стороны сердечно-сосудистой системы – у 3,2%, что относительно немного, учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов и тяжелый коморбидный фон [27].

Одно из наиболее крупных популяционных исследований показало для кетопрофена относительно низкий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Эта работа финских ученых A. Helin-Salmivaara и соавт. (2000), основанная на оценке причин 9 191 случая желудочно-кишечного кровотечения, язв и перфорации, отмеченных с 2000 по 2004 г. Контроль составили 41 780 лиц,

соответствующих по полу и возрасту. Риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании кетопрофена оказался ниже в сравнении с диклофенаком. Любопытно, что кетопрофен демонстрировал аналогичный или даже меньший риск развития патологии желудочно-кишечного тракта, чем более селективные НПВП [1, 19, 28].

Важно подчеркнуть, что в России накоплен большой собственный опыт применения кетопрофена. В частности, в нашей стране был проведен ряд клинических исследований, результаты которых также показали не только хороший терапевтический потенциал этого препарата, но и низкую частоту осложнений [29–31].

Говоря о фармакокинетике препарата, следует отметить, что назначаемый внутрь кетопрофен быстро и достаточно полно всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность составляет около 80%. $C_{\max}$ в плазме при приеме внутрь отмечается через 0,5–2 ч, ее величина прямо зависит от принятой дозы.

До 99% абсорбировавшегося кетопрофена связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Легко проходит через гистогематические барьеры и распределяется в тканях и органах. Кетопрофен хорошо проникает в соединительные ткани. Препарат в основном

метаболизируется в печени, где подвергается глюкуронидации с образованием сложных эфиров с глюкуроновой кислотой.

При использовании препарата кетопрофена следует учитывать, что совместный прием с другими НПВП, ГКС и с этанолом может привести к образованию язв и развитию желудочно-кишечных кровотечений, увеличению риска развития нарушений функции мочевыделительной системы. В период применения препарата следует воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

Таким образом, амбулаторная практика врача-оториноларинголога подразумевает систематизированный подход к тактике лечения пациентов после хирургических манипуляций в глотке и купирования фарингеальной боли. Кетопрофен – препарат, который может с успехом использоваться для купирования как острой, так и хронической боли в оториноларингологической практике. Благоприятные фармакологические свойства определяют его преимущества в сравнении с другими НПВП при ургентном обезболивании, когда скорость купирования болевого синдрома имеет принципиальное значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Veys E. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1991, 90: 1–44.
2. Kaye AD, Weinkauff JL. The cocaine-addicted patient. Perioperative Addiction: Clinical Management of the Addicted Patient. Ed. Bryson EO, Frost EA. M. New York: Springer New York, 2012. 290 p.
3. Lipp MDW. Die Lokal anaestheti einder Zahn-, Mund- und Kiefer heil kunde. Berlin: Quintessenz, 1992. 174 s.
4. Lindqvist K, Sundling S. Xylocaine – a discovery – a drama – an industry. Stockholm: Astra, 1993. 190 p.
5. Seers K. Review: singledose, oral paracetamol reduces moderate to severe postoperative pain. *EvidBasedNurs*, 2004, 7: 84.
6. Dolin S, Cashman J, Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth*, 2002, 89: 409–423.
7. Лебедева Р.Н., Николаев В.В. Фармакотерапия острой боли. М.: Аир-Арт, 1998. 185 с.
8. Павленко А.Ю., Хижняк А.А. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи. *Медицина неотложных состояний*, 2006, 1(2): 29–39.
9. Крюков А.И., Сединкин А.А. Адекватность антибактериальной терапии острого бактериального воспаления в оториноларингологии. Материалы XII съезда оториноларингологов России, 2006, с. 527.
10. Рязанцев С.В., Кочеровцев В.И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Методические рекомендации. СПб. Национальный регистр, 2008. 100 с.
11. Кунельская Н. Л., Туровский А. Б., Кудрявцева Ю. С. Ангины: диагностика и лечение. *PMЖ*, 2010, 7: 438.
12. Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых фарингитов: Метод. рекомендации. СПб.: СПб НИИ уха, горла, носа и речи. 2008, 40 с.
13. Островская А.С., Иваничкин С.А. Актуальные аспекты лечения острых респираторных заболеваний у детей: препараты топического действия при ринофарингите. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(5): 160–165.
14. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита. *PMЖ*, 2001, 9(16–17): 33–36.
15. Васяева А. А., Арефьева Н. А. Иммунотерапия при хронических фарингитах: показания, результаты. *PMЖ*, 2010, 30: 1864.
16. Морозова С.В. Использование препарата Стопангин при фарингеальной боли. *PMЖ*, 2009, 19: 1250.
17. Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Романова О.Н. Лечебно-диагностические подходы к проблеме хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*, 2001, 1: 4–7.
18. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. М.: Издательство ПАМН, 2012. 512 с.
19. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2013, 15(1): 300.
20. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Rheumatismo*, 2010, 62(3): 172–188.
21. Barden J, Derry S, McQuay H, Moore R. Single dose oral ketoprofen and dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 Oct 7, (4): CD007355.
22. Karvonen S, Salomäki T, Olkkola K. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2008, 30(9): 703–706.
23. Jokhio I, Siddiqui K, Waraich T et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc*, 1998, 48: 373–376.
24. Olson N, Otero A, Marrero I et al. Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *Clin Pharmacol*, 2001, 41(11): 1238–1247.
25. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 2013 Sep-Oct, 31(5): 731–8. Epub 2013 May 17.
26. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1989, 83: 21–27.
27. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1991, 91: 27–36.
28. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*, 2012, 35(12): 1127–1146.
29. Чичасова Н.В., Иммаметдинова Г.Р., Каратеев А.Е. и соавт. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). *Научно-практическая ревматология*, 2001, 1: 47–52.
30. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека*, 2006, 6: 121.
31. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом. *PMЖ*, 2004, 12(14): 844–847.