

ТАЗОВАЯ БОЛЬ – ВОЗМОЖНОСТИ СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Е. Дубинская, кандидат медицинских наук, **А. Гаспаров**, доктор медицинских наук, **З. Довлетханова**, кандидат медицинских наук, **С. Назаров**, РУДН, Москва
E-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru

Препарат Кетанов показал высокую эффективность в симптоматическом лечении всех видов болевого синдрома у пациенток с тазовой болью. С учетом механизмов воздействия препарата на причины боли его использование является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: тазовая боль, эндометриоз, спаечный процесс, дисменорея, Кетанов.

Боль — один из наиболее частых симптомов, сопутствующих эндометриозу и спаечному процессу в малом тазу: она проявляется в виде дисменореи, диспареунии и хронической (нециклической, неменструальной) тазовой боли. Так, при лапароскопии по поводу хронической тазовой боли эндометриоз был диагностирован в 33% случаев, у пациенток без тазовой боли и бесплодия — лишь в 5% [1, 9]. Спаечный процесс выявляется, по данным литературы, примерно у 40% больных, обращающихся по поводу различных вариантов тазовой боли [14]. В последнее время особую роль в патогенезе данного заболевания, по результатам ряда исследователей, играют нарушения ангиогенного баланса [3, 22].

Согласно МКБ-10, боли, связанные с эндометриозом, можно отнести к группе «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом» (N94), включающие вторичную дисменорею (альгодисменорею, т.е. болезненные менструации, связанные с наличием органической причины), хроническую тазовую боль, овуляторную боль и диспареунию. Несмотря на достаточно давно доказанную связь эндометриоза и спаечного процесса с тазовой болью, механизмы боли при этих заболеваниях все еще до конца не ясны.

Около половины пациенток с эндометриозом обращаются в клинику по поводу бесплодия, при этом практически у каждой 2-й из них в анамнезе есть указания на наличие того или иного вида болевого синдрома.

Полученные данные совпадают с высказываемым в литературе мнением об отсутствии взаимосвязи между стадией распространения эндометриоза, длительностью заболевания и клиническими проявлениями [3, 5, 18]. Давность существования сопутствующих жалоб свидетельствует о том, что перитонеальный эндометриоз и спаечный процесс развиваются в малом тазу, по всей вероятности, намного раньше, чем пациентка обращается по поводу бесплодия. Это связано, по нашему мнению, с несколькими факторами:

- неактуальностью проблемы бесплодия в раннем репродуктивном возрасте;
- недостаточной информированностью населения о заболевании и возможных его начальных проявлениях;
- отсутствием настороженности врачей поликлинического звена при первых симптомах эндометриоза;

- отсутствием в настоящее время возможностей не только неинвазивной диагностики, но и других (кроме хирургического) методов лечения эндометриоза.

Целью настоящего исследования была клиническая оценка эффективности препарата Кетанов (Ранбакси) при симптоматическом лечении болевого синдрома в случае эндометриоза и при спаечном процессе в малом тазу.

Наблюдали 60 пациенток с бесплодием, лечившихся в ГКБ № 79 (на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН). Диагноз перитонеального эндометриоза и тазовых перитонеальных спаек (ТПС) был верифицирован при проведении лапароскопии. Согласно эндоскопическому анализу, у 25 (41,7%) пациенток был диагностирован перитонеальный эндометриоз, у 35 (58,3%) — ТПС. Из исследования были исключены пациентки с сопутствующей гинекологической патологией.

По результатам тестов функциональной диагностики и определения уровня половых гормонов были отобраны пациентки без эндокринных нарушений. Инфекционный скрининг, включающий микроскопическое исследование отделяемого из влагалища и анализ соскоба эпителиальных клеток цервикального канала на наличие антигенов вирусов, хламидий, микоплазм, проводили с целью исключения воспалительных процессов органов малого таза.

Выраженность болевого синдрома изучали (после получения информированного согласия) с помощью Визуальной аналоговой шкалы боли: пациенткам предлагалось отметить на аналоговой шкале, маркированной от 0 (отсутствие боли) до 100 мм (наиболее значительная боль) выраженность болевого синдрома (в баллах: 1 мм — 1 балл) при отсутствии какого-либо лечения. В период предоперационного обследования всем пациенткам с жалобами на различные виды болевого синдрома предлагалось с целью симптоматического лечения использовать препарат Кетанов и вновь сделать отметку на шкале (без предоставления предыдущих показателей). При оценке до 3 баллов боль расценивалась как незначительная, от 3 до 7 — умеренная, от 7 до 10 — выраженная [13].

Кетанов (действующее вещество кеторолак) относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Кеторолак оказывает выраженное анальгетическое действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим эффектом. Механизм действия связан с неселективным угнетением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, главным образом в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза простагландинов (ПГ) — модуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь [-]S- и [+]R-энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-]S-формой. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости, не оказывает седативного и анксиолитического действия. По силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином, значительно превосходит другие препараты из данной группы.

После приема внутрь Кетанов® хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте — максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови (0,7–1,1 мкг/мл) достигается через 40 мин после приема натощак препарата в дозе 10 мг. Богатая жирами пища снижает максимальную концентрацию препарата в крови и задерживает ее достижение на 1 ч. 99% препарата связывается с белками плазмы

крови, и при гипоальбуминемии количество свободного вещества в крови увеличивается. Биодоступность — 80–100%. Абсорбция при внутримышечном введении — полная, быстрая; C_{max} после введения 30 мг препарата — 1,74–3,1 мкг/мл и 60 мг — 3,23–5,77 мкг/мл, время достижения C_{max} — соответственно 15–73 и 30–60 мин. Время достижения равновесной концентрации (C_{ss}) при парентеральном и пероральном применении — 24 ч при назначении 4 раза в сутки (выше субтерапевтической) и составляет при внутримышечном введении 15 мг — 0,65–1,13 мкг/мл и 30 мг — 1,29–2,47 мкг/мл; после приема внутрь 10 мг — 0,39–0,79 мкг/мл. Объем распределения составляет 0,15–0,33 л/кг.

Противопоказания к использованию препарата:

- повышенная чувствительность к кеторолаку или другим НПВП, «аспириновая» астма, бронхоспазм, ангионевротический отек, гиповолемия (независимо от вызвавшей ее причины), дегидратация;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, пептические язвы, гипокоагуляция (в том числе гемофилия);
- печеночная и(или) почечная недостаточность (уровень креатинина плазмы выше 50 мг/л);
- геморрагический инсульт (подтвержденный или подозреваемый), геморрагический диатез, одновременный прием с другими НПВП, высокий риск развития кровотечения или его рецидива (в том числе после операций), нарушение кроветворения;

- беременность, роды и период лактации;
- возраст до 16 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- препарат не применяют для обезболивания перед операцией и во время нее из-за высокого риска кровотечения, а также для лечения больных с хроническими болями.

Из исследования были исключены пациентки с противопоказаниями к назначению терапии препаратом Кетанов. Его назначали по требованию, максимальная суточная доза составила 4 таблетки (по 10 мг). Продолжительность курса не превышала 5 дней, как рекомендовано производителем.

Обследованные были в возрасте от 22 до 39 лет (средний возраст $30,5 \pm 0,3$ года). Средний возраст менархе у женщин с бесплодием составил $12,5 \pm 0,28$ года. Менструальный цикл установился сразу у преобладающего большинства обследованных (87,5%). Менструации были в основном регулярными и только у 3% больных — нерегулярными. Продолжительность менструального цикла у каждой 2-й обследованной составляла 26–29 дней; удлиненный цикл отмечен у 25,1%, укороченный (<25 дней) — у 33% больных. Продолжительность менструаций у обследованных в основном была 5 дней и более (75%); у 61% женщин менструации были обильными. Достоверной взаимосвязи между возрастом менархе и развитием и бесплодия не выявлено. У 28 (46,6%) пациенток бесплодие было вторичным, при этом у всех обследованных имелись искусственные

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Сообщаем, что подписку можно оформить с любого месяца
в любом почтовом отделении

По каталогу «РОСПЕЧАТЬ» — индекс 71425

По каталогу «ПОЧТА РОССИИ» — индекс 73289

По каталогу «ПРЕССА РОССИИ» — индекс 44461

Раз в полгода у Вас есть возможность
при оформлении полугодовой подписки на комплекты, состоящие
из журналов

«ВРАЧ» и «МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА»

(подписной индекс — 81746),

получить скидку 12%;

на комплекты **«ВРАЧ», «МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА»**

и **«ФАРМАЦИЯ»**

(подписной индекс — 81747)

получить скидку 15%

Если Вы по каким-либо причинам
не оформили подписку
через подписные агентства,
обращайтесь непосредственно
в **ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «РУССКИЙ ВРАЧ»**
в отдел подписки к **Самойлову Геннадию Борисовичу**
тел./факс: (499) 246-79-83,
электронная почта: podpiska@rusvrach.ru

С электронной версией журнала Вы можете ознакомиться
на сайте электронной научной библиотеки по адресу:
http://www.elibrary.ru/title_about.asp?id=8602&code=02363054

ЧЕРЕЗ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ АГЕНТСТВА

с любого месяца

«Интер-Почта»:

(495) 500-00-60;

«Артос-ГАЛ»:

(495) 603-27-30;

«Информнаука»:

(495) 787-38-73

«Деловая Пресса»:

(495) 223-67-01

«Урал-Пресс-XXI»:

(495) 789-86-36

«Орикон-М»:

(495) 937-49-59

ООО «Пресса-Подписка»

(г. Калининград)

(4012) 46-02-73

аборты в анамнезе, а у 10 (35,7%) были своевременные роды. Длительность анамнеза заболевания определялась с момента появления первых жалоб и варьировала от 3,6 до 9,2 года.

В соответствии с целью и задачами исследования пациенткам с бесплодием и тазовой болью на этапе предоперационного обследования для симптоматического лечения назначали препарат Кетанов. Данные, полученные при оценке выраженности болевого синдрома с применением Визуальной аналоговой шкалы, боли до и на фоне лечения представлены в таблице.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Кетанов в лечении различных форм болевого синдрома у пациенток с перитонеальным эндометриозом и ТПС.

Боль является субъективным ощущением, именно поэтому индивидуум описывает боль и реагирует на нее в соответствии с собственным опытом фактического или потенциального повреждения тканей, результатом которого является фактический запуск большого количества биофизиологических механизмов [10].

В настоящее время выделено несколько биологических механизмов, которые могут приводить к формированию боли. Наиболее важными из них являются: ноцицепция, инфламация и нейропатия. Отдельно выделена психогенная боль, смешанная и идиопатическая [8]. Согласно литературным данным, болевой синдром при эндометриозе связан с основными механизмами, перечисленными выше.

Ноцицептивный механизм боли при эндометриозе можно объяснить тем, что, как показывают исследования ряда авторов [17], плотность нервных волокон в брюшине, прилегающей к эндометриоидным очагам, практически в 6 раз выше, чем у пациенток без эндометриоза и боли. При этом большинство нервных волокон, располагающихся в непосредственной близости к гетеротопиям, являются демиелинизированными.

В одной из последних работ [16] доказано наличие нервных волокон во всех спайках малого таза независимо от локализации, размера и давности их образования. Тесная связь нервных волокон с кровеносными сосудами, обнаруженная при дуальной иммунолокализации и ацетилхолинэстеразной гистохимической реакции, предполагает, что ангиогенез играет важнейшую роль, обеспечивая рост нервных волокон в спайки. Тот факт, что некоторые нервные волокна не связаны с кровеносными сосудами, дает основание предполагать, что их рост обусловлен дополнительными импульсами, например медиаторами вос-

паления, либо ингибируется плотными фиброзными волками спаек.

Кетанов (кеторолак) характеризуется выраженным антиноцицептивным действием [12], что объясняет его эффективность в воздействии на этот компонент боли при ТПС в ходе симптоматического лечения.

Исследованию боли при эндометриозе посвящена обширная литература. Существенное значение придают механизмам воспаления, расценивая эндометриоз как тазовый воспалительный процесс, в патогенезе которого участвует большое количество факторов роста, цитокинов и ПГ. Важная роль принадлежит интерлейкинам (ИЛ) – 1, 6, 8, которые индуцируют биосинтез ПГ, являющихся важнейшими воспалительными и болевыми медиаторами.

Хорошо известно, что перитонит способствует формированию спаечного процесса. Согласно экспериментальным данным, ключевую роль в этом процессе играют CD4⁺ Т-клетки и продуцируемые ими цитокины (ИЛ17 и нейтрофильный хемоаттрактант), поскольку показано достоверное снижение формирования спаек у $\alpha\beta\text{TCR}^{-/-}$ и CD4^{-/-} мышей [6]. Идентичные механизмы активации Т-системы зарегистрированы при формировании как послеоперационных, так и постинфекционных спаек в брюшной полости и малом тазу. Более того, применение нейтрализующих антител, специфичных в отношении ИЛ17 или рецепторов, связывающих хемокины, достоверно снижает вероятность формирования спаек. Воспалительный генез боли при наличии спаек в малом тазу в настоящее время считается также доказанным.

Эндометриоидные гетеротопии содержат эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, которые ответственны за высвобождение медиаторов воспаления, в частности ПГ E2 и F. Подобный эффект обнаружен также в спайках малого таза. Эти вещества напрямую активируют нервные окончания, способствуя выделению медиаторов боли (гистамин, серотонин, простаноиды и др.) [8]. Доказано, что эктопический эндометрий вырабатывает большое количество ПГ, содержание которых коррелирует со степенью выраженности дисменореи [11]. Биосинтез ПГ регулируется ферментом ЦОГ2, содержание которой достоверно повышено в строме эктопического эндометрия [15]. Индукция ЦОГ, вероятнее всего, и является механизмом, посредством которого эстрогены стимулируют продукцию ПГ [7].

Кетанов обладает противовоспалительными свойствами, связанными с ингибированием ЦОГ, особенно в периферических тканях, что объясняет его эффективность в коррекции данного компонента болевого синдрома у обследованных пациенток.

Установлено также, что при аденомиозе, сопровождающемся дисменореей, зарегистрированы повышение экспрессии вазопрессинного α -Р- и окситоцинового рецепторов, а также морфологические изменения архитектоники матки, что доказывает роль дисперистальтики миометрия (нарушения сократимости – точнее, ее повышение) как фактора болевого синдрома. Поскольку Кетанов обладает антипростагландиновым эффектом, сопровождающимся релаксирующими матку свойствами, не исключено, что его эффективность дополняется также и этими патогенетическими свойствами.

Таким образом, Кетанов продемонстрировал высокую эффективность в симптоматическом лечении всех видов болевого синдрома у пациенток с эндометриозом и ТПС.

Эффективность Кетанова в симптоматическом лечении больных с различными формами болевого синдрома

| Болевой синдром | Выраженность болевого синдрома, баллы | |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| | до лечения | на фоне лечения |
| Дисменорея | 8,2 | 3,0 |
| Диспареуния | 7,8 | 1,5 |
| Хроническая тазовая боль | 6,3 | 1,5 |
| Овуляторная боль | 7,0 | 1,5 |

С учетом механизмов воздействия препарата на известные компоненты боли его использование является патогенетически обоснованным.

Литература

1. Адамян Л.В., Е.Н.Андреева Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: метод. пособие для врачей. – М., 2001. – 27 с.
2. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Ангиогенез эктопического эндометрия // Проблемы репродукции. – 2005; 1: 7–13.
3. Дубинская Е.Д. Оптимизация тактики ведения больных с перитонеальным эндометриозом и бесплодием с учетом ангиогенных факторов роста: дисс.... канд. мед наук. – М., 2006 – 132 с.
4. Barbieri R. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am J. Obstet. Gynecol. – 1990; 162: 565–567.
5. Chapron C. et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification // Hum Reprod. – 2003; 18: 157–161.
6. Chung D., Chitnis T., Panzo R. et al. CD4+ T Cells Regulate Surgical and Postinfectious Adhesion Formation // J. Exp. Med. – 2002; 195 (11): 1471–1478.
7. Giudice L., Kao L. Endometriosis // Lancet. – 2004; 364: 1789–1799.
8. Howard F. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain // J. Minimally Invasive Gynecology. – 2009; 16 (5): 540–550.
9. Howard F. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls // Obstet Gynecol. Surv. – 1993; 48: 357–387.
10. International Association for the Study of Pain. Available at: www.iasp-pain.org. Accessed February 2009.
11. Koike H., Egawa H., Ohtsuka T. et al. Correlation between dysmenorrheic severity and prostaglandin production in women with endometriosis // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 1992; 46: 133–137.
12. López-Muñoz F., Díaz-Reval M. et al. López-Muñoz F., Díaz-Reval M., Terrón J. Délica-Campos M. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat // Eur. J. Pharmacol. – 2004; 484 (2–3): 157–165.
13. Menegazzi J. Measuring pain at baseline and over time. // Ann. Emerg. Med. – 1996; 27: 433–435.
14. Milingos S., Protopapas A., Kallipolitis G. Laparoscopic evaluation of infertile patients with chronic pelvic pain // Reprod. Biomed. Online. – 2006; 12 (3): 347–353.
15. Ota H., Igarashi S., Sasaki M. et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic endometrium in endometriosis and adenomyosis // Human. Reprod. – 2001; 16: 561–566.
16. Sulaiman H., Gabella G., Davis M. et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions // Ann. Surg. – 2001; 234 (2): 256–261.
17. Tulandi T., Felemban A., Chen M. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2001; 8: 95–98.
18. Viscomi F. et al. Correlation between laparoscopic aspects and glandular histological findings of peritoneal endometriotic lesions // Assoc. Med. Bras. – 2004; 50 (3): 344–348.

PELVIC PAIN: POSSIBILITIES OF SYMPTOMATIC TREATMENT

E. Dubinskaya, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Gasparov**, MD;

E. Dovletkhanova, Candidate of Medical Sciences, **S. Nazarov**

Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

Ketanov is an effective treatment for pelvic pain in female patients with pelvic adhesions. By taking into account the mechanisms of action of the drug on the causes of pain, its use is pathogenetically warranted.

Key words: pelvic pain, pelvic peritoneal adhesions, endometriosis, dysmenorrhea, Ketanov.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Ю. Гуцина,
РУДН, Москва
E-mail: youg@mail.ru

Современная стратегия профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) сахарного диабета основана на коррекции факторов риска, важнейшими из которых являются гипергликемия и повышенный уровень АД. Проанализированы международные и отечественные рекомендации по выбору методов профилактики ССО и их практическая реализация в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, факторы риска, сахароснижающая терапия, артериальная гипертензия.

Сахарный диабет (СД) типа 2 (СД2) – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся повышенным уровнем глюкозы в крови и высоким риском развития микро- (ретинопатия, нефропатия и нейропатия) и макроангиопатий (ишемическая болезнь сердца – ИБС, инсульт или нарушение периферического кровообращения). В связи с высокой распространенностью во всем мире СД относится к наиболее социально значимым заболеваниям. Его осложнения значительно ухудшают качество жизни, уменьшают ее продолжительность [14] и ведут к существенному повышению затрат на лечение. Так, по оценке Американской диабетической ассоциации (ADA), в США в 2007 г. прямые расходы на терапию СД оказались в 2 раза меньше не прямых, связанных с терапией осложнений, особенно сопутствующих сердечно-сосудистых [3]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) СД2 наиболее распространены и чаще всего становятся причинами смертельного исхода. Основные факторы риска развития ССО, требующие фармакологического вмешательства, – гипергликемия, повышенный уровень АД и нарушения липидной картины крови; их коррекция предусматривает адекватную сахароснижающую, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию [7, 10]. В большинстве развитых стран, в том числе в России, разработаны рекомендации по профилактике и терапии ССО у больных СД и стандарты с указаниями по подбору терапии, учитывающими течение заболевания и сопутствующие осложнения [2, 4, 9]. Однако рост частоты макроангиопатий у данной категории больных свидетельствует о недостаточно эффективной практической реализации рекомендаций.

Представляют интерес анализ рекомендуемых схем сахароснижающей и антигипертензивной терапии и оценка их реализации на амбулаторном и стационарном уровнях. Эти данные получены в ходе ретроспективного исследования (2004–2009).