

Новые возможности в послеоперационном обезболивании

Е. Ю. Халикова, Т. М. Алексеева, И. В. Лапкина

Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

New potentialities in postoperative analgesia

E. Yu. Khalikova, T. M. Alexeeva, I. V. Lapkina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Статистические данные, посвященные эффективности и безопасности обезбоживания в современной практике убедительно доказывают, что проблема адекватности анальгезии продолжает существовать. Данные, опубликованные в журнале «Anesthesiology» в 2003 г. [3], свидетельствуют о том, что около 40% больных в раннем послеоперационном периоде испытывали боль, описываемую ими как интенсивную и крайне интенсивную.

Современные схемы послеоперационного обезбоживания однозначно предполагают мультимодальный характер обезбоживания и сочетание анальгетиков с методами локальной и регионарной анестезии. В группе анальгетических препаратов предпочтения отдают нестероидным противовоспалительным средствам НПВС как группе препаратов, имеющих анальгетический эффект, сравнимый с опиоидными препаратами, меньшую частоту побочных эффектов в виде тошноты, рвоты и кожного зуда, отсутствие эффекта угнетения сознания и дыхания.

НПВС представлены на рынке достаточно большим количеством разнообразных препаратов. Одним из последних препаратов этой группы, появившихся в арсенале врача, является декскетопрофена трометамол (S(+)-энантиомер кетопрофена). В настоящее время этот препарат лицензирован

во многих странах мира. Лекарственная форма для приема внутрь разрешена к использованию в европейских странах с 13 февраля 1998 г., а его инъекционная форма – с 25 октября 2002 г.

Авторы данной статьи провели исследование сравнительной эффективности и безопасности декскетопрофена трометамола в клиниках Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Исследование проводилось в 2011–2012 гг. Была разработана анкета, включающая шкалы оценки интенсивности боли в первые сутки после операции.

Целью данного исследования явилось определение времени наступления анальгетического эффекта, его мощности, потребности в комбинации с другими анальгетиками. Оценивалась также степень послеоперационной кровопотери.

Материалы и методы

В исследование вошли 108 больных в первые сутки после плановых урологических операций и плановых операций эндопротезирования коленного и бедренного суставов. В зависимости от обширности, объема и зоны оперативных вмешательств операции были разделены на операции высокой, средней и низкой травматичности согласно Европейским стандартам [6] (табл. 1).

Таблица 1. Классификация хирургических вмешательств по степени травматичности

Степень травматичности		
Низкая	Средняя	Высокая
Артроскопические операции на коленном суставе	Открытая гистерэктомия, экстирпация матки с придатками	Операции на органах верхнего этажа брюшной полости
Лапароскопическая холецистэктомия	Открытая холецистэктомия	Торакотомии
Эндоскопические операции в гинекологии	Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава	Операции на аорте
Флебэктомия	Остеосинтез при переломах конечностей	Операции из люмботомического доступа
Грыжесечение	Большинство челюстно-лицевых операций	Гемиколэктомия, резекция, экстирпация прямой кишки
Операции на щитовидной железе		Радикальная цистпростатэктомия
		Тотальное эндопротезирование коленного сустава
		Ампутация конечности

Таблица 2. Структура больных, включенных в исследование

Нозология	Количество больных
Эндопротезирование бедренного и коленного суставов	47
Резекция почки	18
Нефрэктомия	8
ТУР предстательной железы и мочевого пузыря	35

Таблица 3. Оценочные шкалы анальгетической активности

ВАШ	Визуальная аналоговая шкала	Стандартная 100 мм горизонтальная линия. Левый конец шкалы соответствует значению «отсутствие боли», правый – «максимальная боль, которую можно представить»
ИБ	Интенсивность боли	Интенсивность боли, оцениваемая по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)
РИБ	Разница в интенсивности боли между двумя временными точками	ИБисх. – ИБt

Группы больных были сформированы также исходя из вида оперативного вмешательства (табл. 2).

Критериями включения явились:

- возраст старше 18 лет;
- сопутствующие заболевания находились или в стадии ремиссии, или компенсации.

Критериями исключения явились:

- хронические гематологические заболевания, сопровождающиеся нарушениями свертываемости крови.

Для оценки анальгетической активности использовались шкалы, указанные в табл. 3.

Все больные получали декскетопрофена трометамол по требованию, как первый анальгетик в послеоперационном периоде. Анальгетик вводился внутривенно в дозе 50 мг (в разведении до 10 мл в физиологическом растворе в течение 30 с, согласно инструкции). Оценка интенсивности боли проводили по шкале ВАШ через 5, 10, 30 и 60 мин после первого введения.

Оценивалась суточная потребность в анальгетиках, а также степень кровопотери (дренажи), уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрита.

Результаты и обсуждение

Интенсивность боли (ИБ) исходно несколько выше в группе резекции почки ($8,4 \pm 0,71$ балла), против $6,23 \pm 0,18$ – в группе, где выполнялась ТУР предстательной железы. Декскетопрофена трометамол эффективно устранял боль практически у всех групп пациентов (рис. 1), кроме группы пациентов с резекцией почки.

Необходимо отметить быстрое наступление анальгетического эффекта. В течение 5 мин после внутривенного введения интенсивность болевого синдрома снижалась более чем наполовину ($3,21 \pm 0,3$), и практически полный анальгетический эффект достигался в течение 30 мин ($0,21 \pm 0,2$).

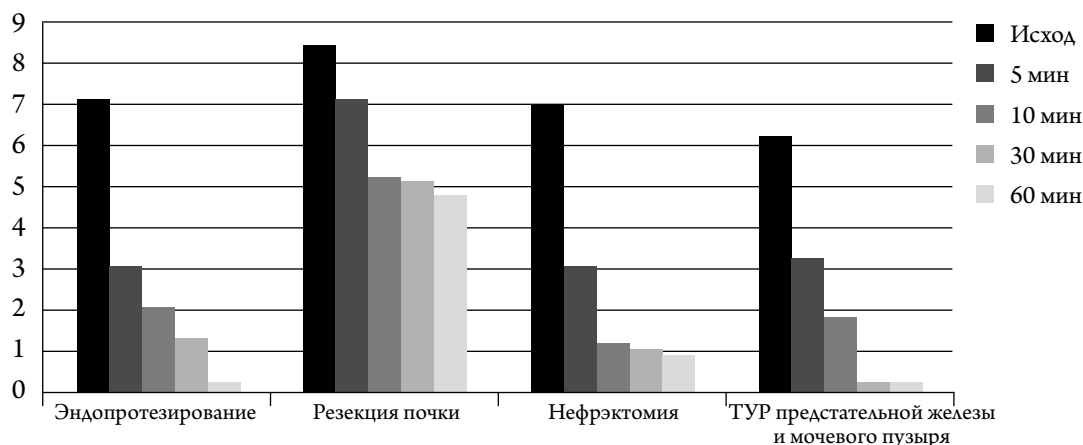


Рис. 1. Динамика интенсивности боли (ИБ)

Мультиmodalная анальгезия

Современная тактика терапии болевого синдрома после операций средней и высокой травматичности (эндопротезирование суставов, нефрэктомия, резекция почки) предполагает мультиmodalные принципы лечения боли. Различный механизм действия и точки приложения на болевой дуге применяемых препаратов значительно повышает качество послеоперационного обезболивания. Сочетание НПВС с парацетамолом на сегодняшний день самая используемая комбинация в мире (доказательства I уровня, Кокрановская база данных) [1, 2].

В нашем исследовании больным во всех группах непосредственно перед операцией проводилась инфузия парацетамола (перфалган Бристол-Майерс Сквибб) в дозе 1000 мг. В послеоперационном периоде перфалган не назначали в группе, где выполнялась трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы как операция средней травматичности. В этой группе достаточный анальгетический эффект был достигнут через 10 мин после введения декскетопрофена 50 мг.

В группах с операциями высокой травматичности (эндопротезирование суставов и нефрэктомия) первое введение декскетопрофена сочеталось с инфузией перфалгана 1000 мг. Достаточный анальгетический эффект в этих группах был также достигнут уже через 10 мин.

В группе пациентов с резекцией почки у всех пациентов проводилась комбинация декскетопрофена 50 мг с перфалганом 1000 мг. Тем не менее болевой синдром оставался достаточно интенсивным в течение часа (5–4 по ВАШ) и у шестерых больных (30%) потребовалось дополнительное введение опиоидов (промедол 20 мг).

Суточная потребность в анальгетиках отражена в табл. 4.

Если сравнивать разницу интенсивности боли (РИБ) через 30 мин и через час (рис. 2) можно видеть, что при операциях средней травматичности декскетопрофен эффективно снижал боль в режиме монотерапии, а при операциях высокой травматичности в схемах мультиmodalной анальгезии.

Таблица 4. Суточная потребность в анальгетиках

Оперативное вмешательство	Травматичность операции	Декскетопрофен (мг/сут)	Перфалган (мг/сут)	Наркотические анальгетики
Эндопротезирование бедренного и коленного суставов	Высокая	100±25	1000±500	Промедол 20 мг (2 больных из 47)
Резекция почки	Высокая	125±25	1750±250	Промедол 20 мг (6 больных из 18)
Нефрэктомия	Высокая	125±25	1000±150	–
ТУР предстательной железы и мочевого пузыря	Средняя	100±25	–	–

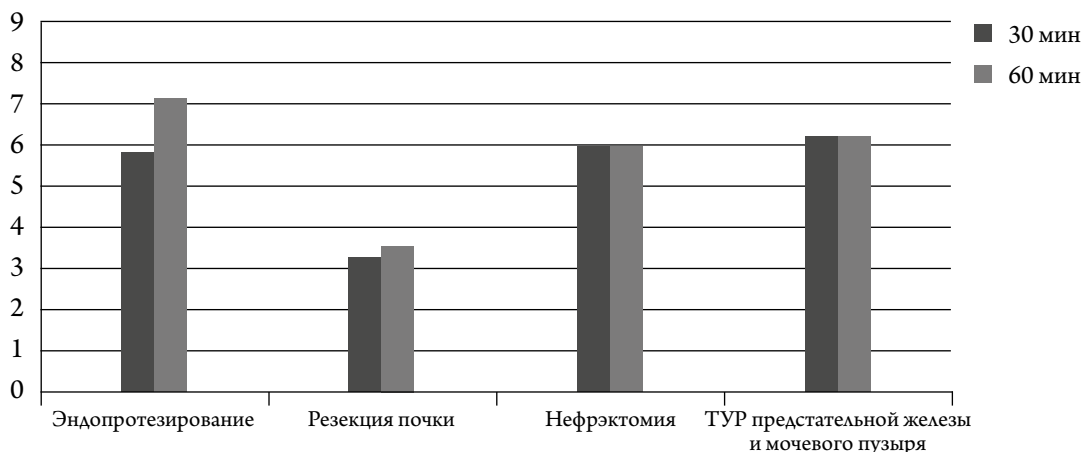


Рис. 2. Разница в интенсивности боли (РИБ)

Побочные эффекты

Потенциальный риск развития кровотечения при использовании НПВС нельзя исключать, т. к. эти препараты подавляют агрегацию тромбоцитов и таким образом продлевают время кровотечения в результате ингибирования синтеза простагландинов.

В нашем исследовании проводился учет количества потерь по дренажам в послеоперационном периоде в исследуемых группах, а также уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрита на утро после операции. Сравнение проводилось с ретроспективной группой (2008–2009 гг.), с тем же спектром операций. В контрольной группе в послеоперационном периоде больные в качестве обезболивающих препаратов получали только наркотические анальгетики. В табл. 5 приведены количество потерь по дренажам и показатели красной крови в исследуемых группах.

Таким образом, не было выявлено статистически значимых клинических и лабораторных изменений, свидетельствующих об увеличении

послеоперационной кровопотери в исследуемой группе.

По итогам проведенного клинического исследования сделаны выводы:

- При операциях средней травматичности декскетопрофена трометамол продемонстрировал хорошую анальгетическую эффективность в режиме монотерапии.
- При операциях высокой травматичности декскетопрофена трометамол продемонстрировал хорошую анальгетическую эффективность в режиме мультимодальной анальгезии (в сочетании с перфалганом).
- Декскетопрофена трометамол обеспечивал быстрое наступление анальгезии у пациентов с послеоперационной болью при внутривенном введении.
- Декскетопрофена трометамол не вызывал клинически значимого увеличения кровопотери после урологических операций, а также операций эндопротезирования коленного и бедренного суставов.

Таблица 5. Послеоперационные потери по дренажам и показатели красной крови

Группы	Эндопротезирование суставов		Резекция почки		Нефрэктомия		ТУР предстательной железы	
	Исслед.	Контр.	Исслед.	Контр.	Исслед.	Контр.	Исслед.	Контр.
Дренажи (мл)	530±240	600±210	220±60	190±80	80±45	65±28	–	–
Эритроциты	3,12±0,24	2,98±1,06	3,35±0,21	3,1±0,51	3,8±0,12	4,01±0,25	3,51±0,12	3,82±0,18
Гемоглобин	92±12,2	90± 21,6	108±16,1	106±18,1	121±12,3	129±11,6	113±2,6	117±3,4
Гематокрит	32±2,8	31±2,6	34±3,7	33±4,3	37±2,5	39±1,9	29±4,1	33±2,6

Заключение

Декскетопрофена трометамол является эффективным препаратом с выраженной анальгетической активностью. Наиболее значимые преимущества декскетопрофена трометамола – быстрое

начало действия препарата, эффективное обезболивание и низкая частота побочных эффектов. Эти преимущества, вероятно, связаны с получением активного S(+)-энантиомера.

Литература

1. *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2–nd edition, 2005 (endorsed Royal College of Anaesthetists, UK) – 310S.
2. *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, 3–rd edition, 2010; 491S.
3. *Apfelbaum J. L. et al.* *Anesth. Analg.* 2003; 97: 534–540.
4. *Barbanoj M. J., Antonijoan R. M. et al.* *Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen* // *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40(4): 245–262.
5. *Debré F, Zapata A. et al.* The analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol i. v. in renal colic: a double-blind randomized, active, controlled trial versus ketoprofen. 10th World Congress on Pain, IASP, San Diego, California.
6. *European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain* – 1998.
7. *Green G. A.* Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2 // *Clin. Cornerstone.* 2001; 3(5): 50–60.
8. *Herrero J. F., Romero-Sandoval E. A. et al.* Antinociception and the new COX inhibitors: research approaches and clinical perspectives // *CNS Drug Rev.* 2003; 9(3): 227–252.
9. *Jamali F, Brocks D. R.* Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers // *Clin. Pharmacokinet.* 1990; 19(3): 197–217.

10. *Laporte J. R., Ibanez L. et al.* Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Saf.* 2004; 27(6): 411–420.
11. *Leman P., Kapadia Y. et al.* Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury // *Emerg. Med. J.* 2003; 20(6): 511–513.
12. *Lopez-Munoz F. J., Ventura R. et al.* Antinociceptive effects of S(+)-ketoprofen and other analgesic drugs in a rat model of pain induced by uric acid // *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38(12 Suppl): 11S–21S.
13. *Marengo J., Pérez M. et al.* A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in symptomatic treatment of knee osteoarthritis // *Clin. Drug Invest.* 2000; 19: 247–256.
14. *Mauleon D., Artigas R. et al.* Preclinical and clinical development of dexketoprofen // *Drugs.* 1996; 52 (Suppl 5): 24–45; discussion 45–46.
15. *Mazarío J., Roza C. et al.* The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as mu-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats // *Brain Res.* 1999; 816(2): 512–517.
16. *McGurk M., Robinson P. et al.* Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain // *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38(12 Suppl): 46S–54S.
17. *Metscher B., Kubler U. et al.* Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago // *Fortschr. Med. Orig.* 2000; 118(4): 147–151.
18. *Moore R. Andrew, Jodie Barden.* Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain // *BMC Clinical Pharmacology.* 2008.
19. *Vallés J., Artigas R. et al.* Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in subjects with mild and moderate chronic renal insufficiency // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2006; 28 (Suppl A): 21–28.
20. *Zeilhofer H. U., Brune K.* Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases // *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27(9): 467–474.