

М.З. ДУГИЕВА, С.В. СВИРИДОВ, Н.И. СЛЕПЦОВА, К.В. МОРОЗОВА

КОНТРОЛИРУЕМАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОК ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздравсоцразвития России, г. Москва,
Российская Федерация

Цель. Провести оценку эффективности применения контролируемой пациентом анальгезии в раннем послеоперационном периоде у пациенток после гинекологических операций.

Материал и методы. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на три группы. Во всех трех группах при купировании послеоперационной боли применяли методику анальгезии, контролируемой пациентом (АКП) с использованием инфузии болюсных доз морфина. При использовании методики АКП у 32 пациенток дополнительно применяли ингибитор ЦОГ-1 кеторол (группа А), у 36 – ингибитор ЦОГ-2 парекоксиб (группа Б). Остальным 29 пациенткам препараты группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) не назначались (контрольная группа). В каждой из выделенных групп для измерения интенсивности ощущаемой послеоперационной боли применяли визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

Результаты. Проведенное исследование позволяет отметить, что дополнительное использование кеторола и парекоксиба в рамках процедуры АКП с морфином обеспечивало достоверное снижение потребляемого морфина в течение первых 6 часов АКП и в целом за весь суточный период применения данной методики. При этом различия в количестве израсходованного морфина в течение выделенных временных интервалов между группами А и Б не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Это означает, что способность кеторола и парекоксиба снижать потребность в морфине при проведении процедуры АКП оказывалась практически одинаковой.

Заключение. Подтверждена одинаковая эффективность кеторола и парекоксиба обеспечивать уменьшение суточной дозы использованного морфина в течение периода применения процедуры АКП.

Ключевые слова: послеоперационная анальгезия, послеоперационная боль, контролируемая анальгезия, гинекологические операции, кеторол, парекоксиб

Objectives. To carry out the efficiency estimation of patient-controlled analgesia (PCA) in the early postoperative period in patients after gynecological surgery.

Methods. Depending on the performed treatment the patients were divided into three groups. To relieve postoperative pain the method of patient-controlled analgesia with the infusion of morphine bolus doses was applied in all groups. While using the PCA method in 32 patients TsOG-1 inhibitor ketorol (group A) was additionally applied; in 36 patients – TsOG-2 inhibitor parecoxib (group B) was used. The other 29 patients (control group) did not receive the preparations of nonsteroid anti-inflammatory agents. The visual analogue scale (VAS) of pain has been widely used and studied as a method of postoperative pain measurement in each of the allocated groups.

Results. The conducted research permits to state that the additional use of ketorol and parecoxib combined with PCA procedure with morphine provided an authentic decrease of the used morphine within the first 6 hours of PCA and in general for all circadian period of this technique application. At the same time difference of the used morphine quantity within singled out time intervals wasn't statistically significant ($p > 0,05$) between groups A and B. It means that ability of ketorol and parecoxib to reduce morphine requirements in patients during PCA procedure turns out to be almost identical.

Conclusions. Identical efficacy of ketorol and parecoxib in providing of total daily morphine dosage reduction during patient-controlled application has been confirmed.

Keywords: postoperative analgesia, postoperative pain, controlled analgesia, gynecological operations, ketorol, parecoxib

Novosti Khirurgii. 2012; Vol 20 (3): 94-99

Analgeziya supervised by the patient in the early postoperative period at gynecologic patients

M.Z. Dugiyeva, S.V. Sviridov, N.I. Sleptsovas, K.V. Morozova

Введение

Основным средством обезболивания в первые сутки после гинекологических операций лапаротомным доступом продолжают оставаться наркотические анальгетики [1, 2, 3]. Улучшение качества послеоперационной опиоидной

анальгезии состоит в оптимизации способов введения препарата. В настоящее время одним из высокотехнологических методов обезболивания является контролируемая пациентом анальгезия (КПА) [2]. При использовании КПА возможно корректировать уровень анальгезии с учетом индивидуальных потребностей пациен-

та. Также немаловажно, что при таком способе введения опиоидов отсутствуют пики концентрации препарата в крови и возможность передозировки, так как известно, что частота клинически значимых побочных эффектов опиоидов имеет дозозависимый характер [2, 4].

Снижению потребности в наркотических анальгетиках (НА) при купировании послеоперационной боли способствует и их сочетанное использование с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) [2, 5, 6, 7]. Препараты НПВС ингибируют циклооксигеназу, обеспечивая подавление эффектов, связанных с избыточным образованием простагландинов (ПГ) [4, 6]. Различают две изоформы циклооксигеназы, обозначаемые как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Известно, что ЦОГ-1 активно проявляет себя в регуляции многих физиологических процессов в самых разных тканях, тогда как ЦОГ-2 функционирует преимущественно в очаге воспаления и ассоциируется с потенцированием боли [8, 9].

Большинство применяемых сегодня НПВС являются ингибиторами ЦОГ-1. Эти препараты, оказывая выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие, одновременно могут негативно влиять на почки, гемостаз (геморрагии) и состояние слизистой желудочно-кишечного тракта (язвообразование) за счет оказываемого ими ингибирующего действия на физиологические эффекты ЦОГ-1 в этих системах [3, 10, 11, 12].

Разработанные в последние годы ингибиторы ЦОГ-2 (парекоксиб, целекоксиб, рофекоксиб) обладают более «узконаправленным» действием, т.е. подавляют активность образования простагландинов именно в очаге воспаления без выраженных побочных эффектов, типичных для ингибиторов ЦОГ-1 [9, 12, 13].

Опыт применения ингибиторов ЦОГ-2 в качестве анальгетиков в хирургической практике пока весьма ограничен. Это предопределяет актуальность продолжения сбора соответствующей фактического материала, позволяющего составить более объективное представление о терапевтическом потенциале данных препаратов, в том числе и при купировании послеоперационной боли у гинекологических пациентов.

С учетом изложенного, **целью** настоящей работы являлась сравнительная оценка потенцирующего действия ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (кеторола и парекоксиба) на анальгетический эффект морфина при использовании методики АКП в процессе купирования послеоперационной боли после обширных лапаротомических гинекологических операций.

Материал и методы

При изучении качества обезболивания и потребности в морфине при проведении процедуры АКП, дополняемой кеторолом или парекоксибом, анализировались результаты анальгетической терапии в течение первых послеоперационных суток у 97 пациенток, которым выполнены оперативные вмешательства по поводу гинекологической патологии с использованием только лапаротомического доступа. Возраст включенных в исследование пациенток варьировал от 22 до 70 лет ($43,7 \pm 6,4$ года, $M \pm m$).

У всех 97 оперированных при купировании послеоперационной боли применяли методику АКП с использованием инфузомата “Abbott Lifecare-PCA plus II” (США). Программа АКП предусматривала инфузии болюсных доз морфина (2 мл раствора с концентрацией морфина 1 мг/мл) по требованию пациента. Локаутный интервал составлял 6 минут, общая доза морфина не превышала 20 мг в течение 4-часового интервала.

При использовании методики АКП у 32 пациенток дополнительно применяли ингибитор ЦОГ-1 кеторол (группа А), у 36 — ингибитор ЦОГ-2 парекоксиб (группа Б). Остальным 29 пациенткам препараты НПВС не назначались (контрольная группа).

Парекоксиб вводили в/вено, в течение 1 часа после операции, в дозе 40 мг, 20 мг — через 12 часов (суточная доза — 60 мг). Кеторол вводили в/мышечно в объеме 30 мг × 2 раза в сутки (суточная доза — 60 мг).

Пациентки, включенные в состав трех сравнивавшихся между собой групп, различавшихся описанными режимами использованной анальгезии в первые послеоперационные сутки, были сопоставимы по возрасту, весу, типу и длительности операции, а также по характеру пред- и интраоперационного анестезиологического обеспечения.

В каждой из выделенных групп для измерения интенсивности ощущаемой послеоперационной боли применяли визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [5, 14], которую использовали до начала АКП, и через 4, 8, 12, 18 и 24 часа после приема первой болюсной дозы морфина (рис. 1). Эффективность анальгезии оценивали с помощью 4-балльной рейтинговой шкалы купирования боли (ВРШ/КБ) в конце 24-часового периода применения АКП (таблица 1) [5]. При этом также определяли общее количество израсходованного морфина в течение 6, 12 и 24-часового периода применения АКП.

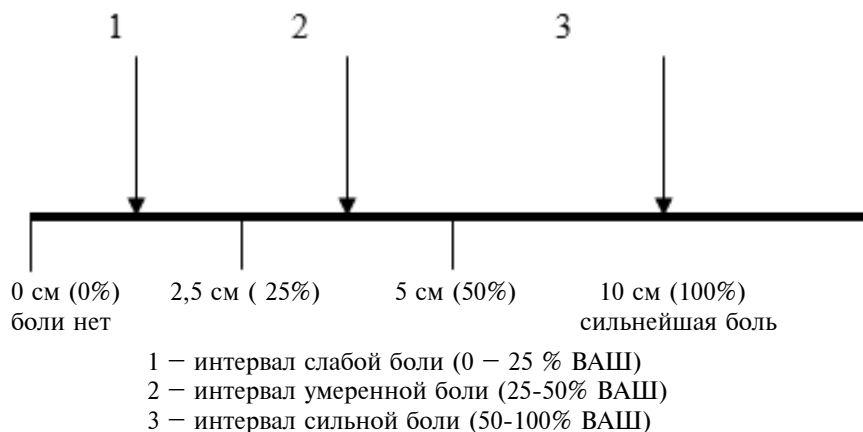


Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) субъективной оценки интенсивности выраженности боли

Таблица 1

**Вербальный рейтинговый тест для оценки эффективности анальгетической терапии
(по J.Tang et al, 2002 [8])**

Баллы	Субъективные ощущения
1	Неудовлетворительный анальгетический эффект
2	Удовлетворительный анальгетический эффект
3	Хороший анальгетический эффект
4	Отличный анальгетический эффект

При статистическом анализе получаемых данных при сравнении средних двух групп количественных показателей использовали парный критерий Стьюдента (t-тест). При оценке достоверности различий между значениями качественных признаков сопоставляемых групп использовали непараметрический критерий χ^2 (Пирсона), рассчитываемый на основе анализа таблиц сопряженности (2×2) наблюдаемых и ожидаемых чисел (χ^2 -тест) [1, 6]. При всех парных сравнениях различия считались достоверными при критическом значении t или χ^2 , соответствовавших 95% доверительному интервалу ($p < 0,05$).

Результаты

На рисунке 2 представлены данные, оценивающие выраженность послеоперационной боли (ВПБ) в течение первых суток после выполненного вмешательства по ВАШ у пациентов на фоне использования АКП с морфином, применявшимся самостоятельно (контроль) или в комбинации с кеторолом (группа А) или парекоксибом (группа Б). Как можно видеть из представленных на нем результатов, показатель ВПБ перед началом АКП в каждой из трех сравнивавшихся групп превышал 50% ВАШ, что соответствовало «сильной» боли. Так, значения ВПБ по ВАШ в среднем составляли в контроле $68 \pm 7\%$, в группе А — $71 \pm 8\%$,

в группе Б — $65 \pm 8\%$ ($M \pm m$). Различия между приведенными показателями были недостоверными ($p > 0,05$), что указывает на сопоставимость сравниваемых подгрупп по степени исходной (до начала анальгетической терапии) выраженности боли.

На фоне применения АКП отмечалось достоверное (в сравнении с исходными значениями) снижение ВПБ во всех трех группах. При этом средние значения ВПБ в сопоставляемых группах достоверно не различались между собой на всех сроках после начала АКП ($p < 0,05$, χ^2 -тест).

В таблице 2 приводятся данные о количестве пациенток, отмечавших ту или иную степень эффективности примененных режимов анальгетической терапии в течение первых суток после начала купирования послеоперационной боли. Анализ представленных в ней данных показывает, что дополнительное применение кеторола или парекоксиба в рамках процедуры АКП, в сравнении с контролем (использование морфина без НПВС), несколько увеличивало общую долю больных, отмечавших хороший и отличный анальгетический эффект. Однако, данные различия оказывались недостоверными ($p > 0,05$, χ^2 -тест). Это доказывает, что эффективность анальгезии при АКП определялась именно морфином, применявшимся во всех трех группах.

Данные о количестве морфина, израсхо-

Рис. 2. Выраженность боли по ВАШ в течение первых суток после операции при применении методики АКП с морфином, дополняемой или нет суточным использованием кеторола или парекоксиба ($M \pm m$)

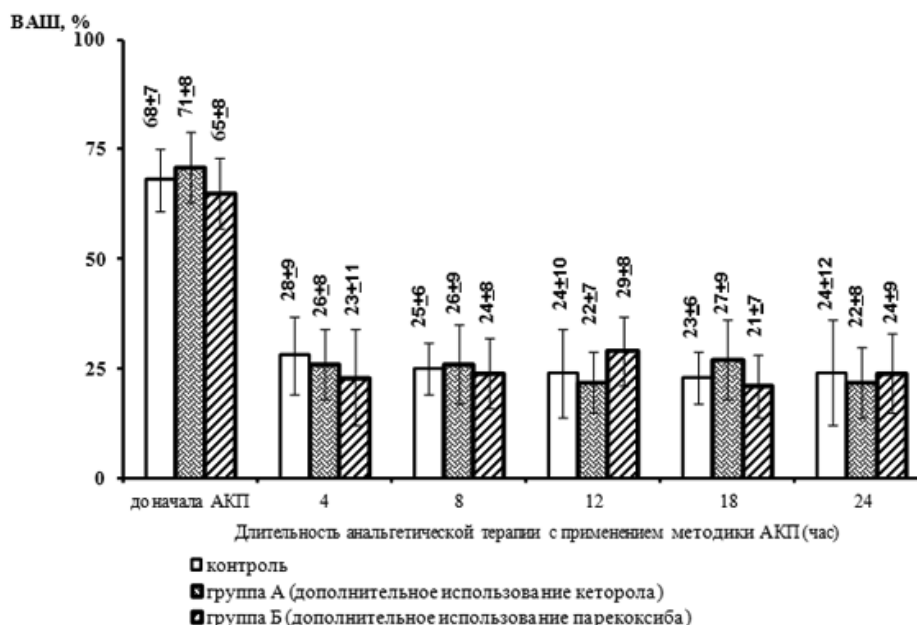


Таблица 2

Эффективность использованных режимов анальгетической терапии по ВРШ/КБ в первые сутки после выполненной операции

Эффективность купирования боли по ВРШ/КБ в баллах	Количество наблюдений		
	Группа А (дополнительное использование кеторола) n=32	Группа Б (дополнительное использование парекоксиба) n=36	Контроль n=29
1 (неудовлетворительный эффект)	0	0	0
2 (удовлетворительный эффект)	1 (3,1%)	2 (3,6%)	1 (3,4%)
3 (хороший эффект)	21 (65,6%)	24 (66,6%)	20 (70%)
4 (отличный эффект)	10 (31,3%)	10 (27,7%)	8 (27,6%)

дованного в течение суточного применения, методики АКП в трех сравнивавшихся группах приведены в таблице 3. Как можно видеть из представленных в ней результатов, в контроле количество использованного морфина в течение первых 6 часов АКП составило, 22 ± 2 мг, тогда как в группе А — лишь 14 ± 3 мг, а в группе Б — 12 ± 3 мг ($M \pm m$) ($p < 0,05$ от контро-

ля в обеих подгруппах, t-тест). Аналогичным образом, если в контроле суточное потребление морфина достигало 45 ± 3 мг, то в группе А — лишь 32 ± 4 мг, а в группе Б — 29 ± 4 мг ($M \pm m$) ($p < 0,05$ от контроля в обеих подгруппах, t-тест).

Проведенное исследование позволяет отметить, что дополнительное использование

Таблица 3

Влияния кеторола и парекоксиба на потребность в морфине при применении методики АКП в первые сутки после операции

Период наблюдения	Количество использованного морфина в процессе АКП ($M \pm m$, мг)		
	Группа А-1 (морфин + кеторол) n=32	Группа А-2 (морфин + парекоксиб) n=36	Контрольная группа (только морфин) n=29
0-6 часов после операции	$14 \pm 3^*$	$12 \pm 3^*$	22 ± 2
6-12 часов после операции	7 ± 2	7 ± 3	9 ± 2
12-24 часа после операции	11 ± 3	10 ± 2	14 ± 3
Всего за 24 часа после операции	$32 \pm 4^*$	$29 \pm 4^*$	45 ± 3

* — $p < 0,05$ от средних значений в контрольной группе (t-тест)

кеторола и парекоксиба в рамках процедуры АКП с морфином обеспечивало достоверное снижение потребляемого морфина в течение первых 6 часов АКП и в целом за весь суточный период применения данной методики. При этом различия в количестве израсходованного морфина в течение выделенных временных интервалов между группами А и Б не были статистически значимыми ($p > 0,05$, t -тест). Это означает, что способность кеторола и парекоксиба снижать потребность в морфине при проведении процедуры АКП оказывалась практически одинаковой.

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что АКП с морфином обеспечивало эффективную анальгезию в течение всего периода ее применения, причем дополнительное использование кеторола или парекоксиба не потенцировало эффект морфина, оценивавшийся по уменьшению выраженности субъективного восприятия боли. Это согласуется с сообщениями исследователей [2, 11, 15], указывающих, что используемый в режиме АКП морфин, получаемый в дозе, контролируемой самой пациенткой, обеспечивает подавление острой послеоперационной боли независимо от того, используется ли он в комбинации с НПВС или нет.

Хотя в нашем исследовании кеторол и парекоксиб и не увеличивали степень выраженности анальгетического эффекта морфина, тем не менее, их назначение позволяло достигать того же результата при купировании острой боли с помощью меньшей дозы НА. Эти наблюдения подтверждают позицию специалистов, считающих целесообразным использование при острой послеоперационной боли наркотических анальгетиков на фоне НПВС [3, 10, 13].

Нами также установлено, что парекоксиб оказывался способным снижать потребляемую при АКП дозу морфина в той же степени, как и кеторол. Это указывает на возможность применения парекоксиба вместо ингибиторов ЦОГ-1 при назначении НПВС для снижения расходуемого при АКП количества морфина. Следует подчеркнуть, что целесообразность такой замены имеет очевидную практическую значимость, поскольку хорошо известно, что применение с указанной целью препаратов НПВС типа кеторола может провоцировать целый ряд осложнений, связанных с ингибированием физиологических эффектов ЦОГ-1 [2, 3, 6, 12, 15].

Выводы

1. Парекоксиб и кеторол обладают одинаковой эффективностью в снижении потребности в опиоидных анальгетиках, применяемых в режиме АКП после абдоминальных гинекологических хирургических вмешательств для купирования острой послеоперационной боли.

2. Парекоксиб и кеторол не улучшают качество обеспечиваемого морфином обезболивания. Однако, сама по себе методика АКП с морфином, независимо от дополнительного использования ингибиторов ЦОГ-1 или ЦОГ-2, обеспечивает достаточно эффективное подавление интенсивной послеоперационной боли за счет получения адекватной дозы НА, определяемой самой пациенткой в течение всего периода применения АКП.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малышев В. Д. Послеоперационное обезболивание. Интенсивная терапия / В. Д. Малышев, С. В. Свиридов ; под ред. В. Д. Малышева. — М. : Медицина, 2002. — 584 с.
2. Послеоперационная боль : пер. с англ. / Ф. М. Ферранте (ред.), Т. Р. ВейдБонкора. — М. : Медицина, 1998. — 620 с.
3. Prevention of post operative pain after abdominal hysterectomy by single dose etoricoxib. / W. Chau-in [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. — 2008. — Jan. — Vol. 91, N 1. — P. 68–73.
4. Assessment of pain / H. Breivik [et al.] // Br. J. Anaesth. — 2008. — Vol. 101, N 1. — P. 17–24.
5. Овечкин А. М. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины / А. М. Овечкин, Т. Л. Романова // Рус. мед. журн. — 2006. — № 12. — С. 865–871.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. — М. : Практика, 1998. — 459 с.
7. Cashman J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management. Mechanism of action and rationale for optimum use / J. Cashman, G. McAnulty // Drugs. — 1995. — Vol. 49. — P. 51–70.
8. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control / J. Tang [et al.] // Anesthesiology. — 2002. — Vol. 96, N 6. — P. 1306–1309.
9. Derry S. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults / S. Derry, R. A. Moore // Cochrane Database Syst. Rev. [Electronic resource]. — 2012. — Vol. 14, N 3. — CD004233.
10. Kenny G. N. Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs / G. N. Kenny // Drugs. — 1992. — Vol. 44. — P. 31–36.
11. Intranasal ketorolac for acute postoperative pain / N. Singla [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. — 2010. —

Vol. 23. — P. 1915–1923.

12. Jain K. K. Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain / K. K. Jain // Expert Opin Investing. Drugs. — 2000. — Vol. 9. — P. 2717–2723.

13. Hawkey C. J. COX-2 inhibitors / C. J. Hawkey // Lancet. — 1999. — Vol. 231. — P. 304–307.

14. The visual analog scale for pain. Clinical significance in postoperative pain / C. A. Bodian [et al.] // Anesthesiology. — 2001. — Vol. 95. — N 6. — P. 1355–1361.

15. Ratchanon S. Pain control in laparoscopic gynecologic surgery with/without preoperative (preemptive) parecoxib sodium injection: a randomized study /

S. Ratchanon, C. Phaloprakarn, K. Traipak // J. Med. Assoc. Thai. — 2011. — Vol. 94, N 10. — P. 1164–1168.

Адрес для корреспонденции

117997, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Островитянова, д. 1,
Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова,
кафедра акушерства и гинекологии №1,
тел. моб.: +7 916 157-07-09,
e-mail: Morozovadk@mail.ru,
Морозова Ксения Владимировна

Сведения об авторах

Дугиева М.З., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России.

Свиридов С.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реанимации лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России.

Слепцова Н.И., к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России.

Морозова К.В. аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России.

Поступила 4.04.2012 г.