

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ КСЕФОКАМОМ

Г. Т. Каиров, И. С. Ананьев, М. Н. Шписман, Ю. А. Овсянников

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
(г. Томск)*

Цель исследования: оценить длительность и эффективность послеоперационного обезболивания и влияние на агрегационную функцию тромбоцитов больных после хирургических вмешательств на органах малого таза при различных способах предоперационного введения ксефокама (лорноксикама). *Дизайн исследования.* У 70-ти женщин в возрасте 46–58 лет после ампутации матки по данным визуально-аналоговой шкалы боли, максимальной агрегационной активности тромбоцитов, интегральных показателей гемодинамики, уровню кортизола и гликемии изучена эффективность и длительность профилактики послеоперационного болевого синдрома при различных способах предоперационного введения ксефокама (лорноксикама). *Результаты исследования.* Предоперационная внутривенная реинфузия аутологичных эритроцитов, инкубированных с 16 мг ксефокама (лорноксикама), обеспечивает профилактику послеоперационной боли на 11 часов, незначительно влияет на максимальную агрегационную активность тромбоцитов и существенно сокращает расходы на создание безболевого комфорта для больного, по сравнению с однократным внутривенным введением препарата до операции.

Ключевые слова: ампутация матки, общая анестезия, профилактика послеоперационной боли, экстракорпоральная фармакотерапия, ксефокам (лорноксикам), кортизол, гликемия, шкала ВАШ, агрегация тромбоцитов по Born, гемодинамика.

Шписман Михаил Натанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3822) 26-42-28, e-mail: shpisman@mail.ru

Каиров Гайса Тлепович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3822) 44-46-82, e-mail: kairov_g@mail.ru

Ананьев Игорь Сергеевич — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3822) 65-88-67, e-mail: 150363@mail.ru

Овсянников Юрий Александрович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3822) 76-21-20, e-mail: ovsyannikov-ya@yandex.ru

Введение. Несмотря на изученность различных аспектов послеоперационной боли, значительное расширение фармакологического арсенала обезболивающих препаратов, в настоящее время неадекватная анальгезия регистрируется у 30–87 % пациентов [10]. Так, по данным S. Dolin et al. (2002), послеоперационные болевые ощущения средней интенсивности отмечали 30 % больных, а боль высокой интенсивности после хирургического вмешательства регистрировали в 10,9 % случаев [7]. В современных протоколах купирования послеоперационного болевого синдрома (ПБС), носящих мультимодальный характер, значительное место занимают неопиоидные анальгетики — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [2, 3, 6–10]. Несмотря на эффективность различных схем их применения для лечения послеоперационной боли, принцип мультимодальности диктует необходимость применения как минимум двух фармакологических средств [3], а это значит — антигенная (лекарственная) нагрузка на организм больного по-прежнему остается существенной и мало предсказуемой.

1. На наш взгляд, перспективным выходом из сложившейся ситуации может быть повышение эффективности НПВС с помощью технологии направленного транспорта лекарственных средств, методы которой широко используются при различных хирургических и терапевтических заболеваниях. В частности, клинико-экспериментальными работами установлено, что эритроциты способны сорбировать, концентрировать и транспортировать в ткани многие биологические соединения, играющие важную роль в механизмах иммунорегуляции как в норме, так и при различных заболеваниях [5]. Вместе с тем, в литературе не описаны сведения об экстракорпоральной фармакотерапии послеоперационной боли НПВС.

В контексте вышеизложенных трудностей и проблем, *цель нашего исследования* — оценить длительность и эффективность послеоперационного обезболивания хирургических вмешательств на органах малого таза при различных способах предоперационного введения ксефокама (лорноксикама).

Материалы и методы. У 70-ти женщин в возрасте 46–58 лет, обследованных в период с 2010 по 2011 год, выполнено одномоментное сравнительное исследование до и после хирургического вмешательства в объеме ампутации матки в условиях общей анестезии рекофолом с ИВЛ. Критерии включения в исследование: женщины в возрасте от 46 до 58 лет; отсутствие инфекционных, гематологических, онкологических, психических заболеваний и соматической патологии; обязательное наличие письменного «информированного согласия» от каждой женщины. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; участие в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней; одновременное участие в другом клиническом исследовании; злоупотребление алкоголем, лекарственная или наркотическая

зависимость; применение лекарственных препаратов без назначения врача-исследователя; идиосинкразия к НПВС и аспирину.

1. Дизайн исследования: 35-ти женщинам за 1 ч до хирургического вмешательства выполнялась инкубация 16 мг ксефокама (лорноксикама) с аутологичными эритроцитами, которые реинфузировали за 15 мин до начала операции (основная группа). 35-ти больным, сопоставимых по возрасту, 16 мг ксефокама (лорноксикама) вводили внутривенно за 15 мин до начала хирургического вмешательства (контрольная группа). Интра- и постоперационная инфузионная терапия проводилась всем обследованным однотипно: ГЭК 130/04 — 500 мл и 0,9 % раствор хлорида натрия — 500 мл. При назначении ксефокама (лорноксикама) учитывали противопоказания общие для всех НПВС [2, 7, 8].

Получение аутологичных эритроцитов проводили путем спонтанного осаждения крови в присутствии антикоагулянта [5]. После удаления плазмы в аутоэритромассу добавляли 1,0 мл 1 % раствора АТФ и 16 мг ксефокама (лорноксикама), полученную смесь инкубировали при температуре 37 оС в течение 30 мин [5].

1. Субъективную оценку анальгетического эффекта сравниваемых способов введения ксефокама (лорноксикама) проводили по 10-балльной линейной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [2, 3, 7]. Адекватность профилактики послеоперационной боли определяли по уровню гликемии и содержанию в плазме кортизола (К), уровень которого исследовали с помощью наборов «Билорис» (Республика Беларусь) по прилагаемым к ним инструкциям. Радиометрию проб проводили на автоматических гамма-счетчиках NZ 322 (Венгрия) и CLINI GAMMA 1271 SINGL, LKB (Швеция). Перевод значений радиоактивности каждой пробы в единицы концентрации производили с помощью специальной программы QUALITY CONTROL. Концентрацию кортизола выражали в нмоль/л. Влияние НПВС на тромбоцитарное звено системы гемостаза оценивали фотометрическим методом по АДФ — индуцированной агрегации тромбоцитов с графической регистрацией процесса по Born G.V.R. [1]. Кроме того, оценивали динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (АД_с) и диастолического (АД_д) артериального давления. Все исследования выполняли до операции (I этап исследования), через 6 ч после операции (II этап исследования) и через 12 ч после операции (III этап исследования).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена в среде «Statistica-6» методом парных сравнений. Проверка нормальности распределения исследуемых количественных показателей в группах проводилась критерием согласия Колмогорова-Смирнова. При отличии от нормального достоверность различий исследуемых зависимых числовых показателей проверяли с помощью W-критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для каждой выборки вычисляли среднее значение признака X и среднюю ошибку средней величины m . Относительную величину, характеризующую структуру совокупности, рассчитывали в процентах как отношение объема части совокупности к абсолютной величине всей совокупности [4].

Результаты исследования. На I этапе исследования в основной и контрольной группах болевой синдром отсутствовал. Уровень К в основной группе обследованных составил $408,6 \pm 34,3$ нмоль/л, а в контрольной — $418,2 \pm 29,3$ нмоль/л ($p > 0,05$). До операции максимальная агрегационная активность тромбоцитов в основной и контрольной группах составляла $61,69 \pm 2,55$ и $62,09 \pm 2,14$ % соответственно ($p > 0,05$). Показатели центральной гемодинамики существенно не отличались: в контрольной группе ЧСС

составила $80,18 \pm 1,85$ уд./мин, АД_с — $110,75 \pm 1,83$ мм рт. ст., АД_д — $71,12 \pm 1,4$ мм рт. ст. В основной группе ЧСС соответствовала $79,86 \pm 1,69$ уд./мин ($p > 0,05$), АД_с — $107,73 \pm 1,15$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), АД_д — $74,4 \pm 1,92$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Уровень гликемии в основной и контрольной группах составил $4,7 \pm 0,08$ и $4,8 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Через 6 ч после операции выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ в основной группе составила $2,84 \pm 0,22$ балла против $7,49 \pm 0,39$ балла в контрольной ($p < 0,001$). Содержание К в плазме у больных контрольной группы определялось на уровне $778,4 \pm 20,6$ нмоль/л, а в основной группе — $439,4 \pm 19,3$ нмоль/л ($p < 0,05$). Уровень гликемии в основной группе составил $4,6 \pm 0,06$ ммоль/л, а в контрольной — $7,1 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,001$). Показатели центральной гемодинамики также имели существенные различия: в контрольной группе отмечался рост ЧСС на 11,5 % ($p < 0,001$), увеличение АД_с на 18,7 % ($p < 0,001$) и АД_д на 5,1 % ($p < 0,05$), по сравнению с основной. После внутримышечного введения 1 мл 2 % раствора промедола пациенткам контрольной группы показатель ВАШ составил $3,69 \pm 0,21$ балла, а показатели гемодинамики достоверно не отличались от предоперационных значений. Больным основной группы опиоиды не вводились. Наряду с этим, через 6 ч после операции выявлено снижение максимальной агрегационной активности тромбоцитов на 18,6 % ($p < 0,05$) в контрольной группе и на 9,2 % — в основной ($p > 0,05$), по сравнению с дооперационными значениями.

Через 12 ч после операции показатели ВАШ в основной и контрольной группах составили $3,02 \pm 0,11$ и $7,24 \pm 0,47$ балла соответственно ($p < 0,05$). Уровень гликемии в основной группе — $4,9 \pm 0,07$ ммоль/л, а в контрольной — $7,4 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$). Содержание в плазме кортизола в основной группе составило $422,6 \pm 40,9$ нмоль/л, а в контрольной — $740,1 \pm 33,1$ нмоль/л ($p < 0,05$). Показатели максимальной агрегационной активности тромбоцитов в контрольной группе были снижены на 10,8 % ($p < 0,05$) от предоперационных значений. При этом достоверных различий максимальной агрегационной активности тромбоцитов у больных основной группы до и через 12 ч после операции не выявлено. Показатели гемодинамики в основной группе составили: ЧСС — $79,93 \pm 0,99$ уд./мин против $92,25 \pm 0,92$ уд./мин в контрольной ($p < 0,001$); АД_с — $100,56 \pm 1,82$ мм рт. ст. против $123,56 \pm 1,2$ мм рт. ст. в контрольной ($p < 0,001$); АД_д — $65,18 \pm 1,29$ мм рт. ст. против $76,37 \pm 1,14$ мм рт. ст. в контрольной ($p < 0,001$).

Реакция гемодинамики, уровень стресс-реализующего гормона и гликемии у женщин контрольной группы через 12 ч после операции определили показания для внутримышечного введения 1 мл 2 % раствора промедола с целью купирования болевого синдрома. Больным основной группы наркотические анальгетики не назначались.

Анализ длительности анальгетического эффекта ксефокама (лорноксикама) показал, что необходимость повторного введения НПВС в контрольной группе составила $5,9 \pm 0,06$ ч после окончания операции, а в основной группе — через $11,29 \pm 0,09$ ч ($p < 0,001$). Среднее количество вводимого ксефокама (лорноксикама) в первые сутки после операции в исследуемых группах также существенно отличалось: в основной группе суточная доза препарата составила — 24 мг, а в контрольной — 32 мг ($p < 0,05$). За время пребывания в палате отделения реанимации и интенсивной терапии суммарная доза применения ксефокама (лорноксикама) в контрольной группе была достоверно выше, чем в основной, на 25 % ($p < 0,05$). При этом длительность применения ксефокама с целью обезболивания в контрольной группе составила $3,52 \pm 0,15$ дней, а в основной — $2,61 \pm 0,21$ дня ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов. Общеизвестно, что при внутривенном введении все НПВС ионизируются и активно связываются с белками плазмы, вследствие чего эффективная клиническая концентрация препарата резко падает [3, 7–9]. Возможно, что один из механизмов длительного анальгетического эффекта ксефокама (лорноксикама), инкубированного с аутоэритроцитами больного, связан с конформационными изменениями мембраны эритроцитов при инкубировании с АТФ, что значительно повышает их способность концентрировать и транспортировать в ткани многие биологические соединения [5]. Не исключено, что экстракорпоральная фармакотерапия ксефокамом (лорноксикамом) позволяет создать высокую концентрацию вводимого препарата, препятствуя формированию ноцицептивного компонента острой боли и возникновению феномена их «взвинчивания».

Выводы

1. Предоперационная внутривенная реинфузия аутологичных эритроцитов, инкубированных с 16 мг ксефокама (лорноксикама), обеспечивает более длительную профилактику послеоперационного болевого синдрома, по сравнению с внутривенным введением препарата до операции.
2. Внутривенное введение аутологичных эритроцитов, инкубированных с 16 мг ксефокама (лорноксикама), в качестве упреждающей анальгезии существенно сокращает расходы на создание безболевого комфорта для больного.

Список литературы

1. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию / З. С. Баркаган. — М. : Ньюдиамед, 1998. — 56 с.
2. Данилов А. Б. Ксефокам (лорноксикам) : возможности применения для лечения болевых синдромов / А. Б. Данилов, С. Е. Гак // РМЖ. Болевой синдром. — 2011. — С. 37–39.
3. Овечкин А. М. Послеоперационный болевой синдром : клинко-патофизиологическое значение и перспективные направления терапии / А. М. Овечкин // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 6. — С. 486–490.
4. Фигурнов В. Э. Анализ данных на компьютере / В. Э. Фигурнов. — М. : Финансы и статистика, 1995. — 384 с.
5. Экстракорпоральная иммунокоррекция с использованием аутологичных эритроцитов : методические рекомендации / Е. Г. Кирдей [и др.]. — Иркутск : Изд-во Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, 1998. — 19 с.
6. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology / D. Clark, D. Layton, S. Shakir // Drug. Saf. — 2004. — Vol. 27. — P. 427–456.
7. Effectiveness of acute postoperative pain management : I. Evidence from published data / S. Dolin, J. Cashman, J. Bland // Br. J. Anaesth. — 2002. — Vol. 89. — P. 409–423.
8. Jiao H. Pretreatment with lornoxicam, a cyclooxygenase inhibitor, relieves postoperative immuno—suppression after total abdominal hysterectomy / H. Jiao, F. Ren, J. Tohoku // Exp. Med. — 2009. — Vol. 219, N 4. — P. 289–294.
9. Making progress in the management of postoperative pain : a review of the cyclooxygenase 2-specific inhibitors / J. M. Stephens [et al.] // Pharmacotherapy. — 2004. — Vol. 24, N 12. — P. 1714–1731.
10. Philips C. J. The real cost of pain management / C. J. Philips // Anaesthesia. — 2001. — Vol. 56, N 11. — P. 1031–1033.

PREOPERATIVE PREVENTION OF POSTOPERATIVE PAIN SYNDROME BY THE METHOD OF EXTRACORPORAL PHARMACOTHERAPY WITH XEFOCAM

G. T. Kairov, I. S. Ananyev, M. N. Shpisman, Y. A. Ovsyannikov

SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health (Tomsk c.)

The objective of research is to estimate duration and efficiency of postoperative anesthesia and influence on aggregation function of platelets at patients after surgical interventions on pelvic organs at various ways of preoperative introduction with xefocam (lornoxicam). *The design of research.* The efficiency and duration of prevention of postoperative pain syndrome is studied at 70 women from 46 to 58 years old after uterus amputation according to data of visual and analog scale of pain, maximum aggregation activity of platelets, integrated indicators of haemodynamics, level of cortisol and glycemia at various ways of preoperative introduction of xefocam (lornoxicam). *Results of research.* Preoperative intravenous reinfusion of the autological erythrocytes incubated from 16 mg xefocam (lornoxicam), provides prevention of postoperative pain for 11 hours, slightly influences on maximum aggregation activity of platelets and significantly cuts down expenses on creation of painless comfort for the patient, in comparison with single intravenous intake of preparation before operation.

Keywords: uterus amputation, general anesthesia, prevention of postoperative pain, extracorporal pharmacotherapy, xefocam (lornoxicam), cortisol, glycemia, VAS scale, aggregation of platelets on Born, haemodynamics.

About authors:

Shpisman Mikhail Natanovich — doctor of medical sciences, professor, head of anesthesiology and resuscitation chair of FAT & PDD faculty at SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (3822) 26-42-28, e-mail: shpisman@mail.ru

Kairov Gaysa Tlepovich — doctor of medical sciences, professor of anesthesiology and resuscitation chair of FAT & PDD faculty at SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (3822) 44-46-82, e-mail: kairov_g@mail.ru

Ananyev Igor Sergeevich — assistant of anesthesiology and resuscitation chair of FAT & PDD faculty at SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (3822) 65-88-67, e-mail: 150363@mail.ru

Ovsyannikov Yury Aleksandrovich — assistant of anesthesiology and resuscitation chair of FAT & PDD faculty at SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (3822) 76-21-20, e-mail: ovsyannikov-ya@yandex.ru

List of the Literature:

1. Barkagan Z. S. Introduction in clinical hemostasiology / Z .S. Barkagan. — M: Newdiamed, 1998. — 56 P.
2. Danilov A. B. Ksefokam (lornoxicam): possibilities of application for treatment of pain syndromes / A. B. Danilov, P. E. Gak // RMJ. Pain syndrome. — 2011. — P. 37–39.
3. Ovechkin A. M. Postoperative pain syndrome: clinical and pathophysiological value and perspective directions of therapy / A. M. Ovechkin // Consilium Medicum. — 2005 . — V. 7, № 6. — P. 486-490.
4. Figurnov V. E. The analysis of data for computer / V. E. Phigurnov. — M: Finance and statistics, 1995. — 384 P.
5. Extracorporal immunocorrection with autologous erythrocytes: methodical recommendations / E.G. Kirdey [etc.]. — Irkutsk: Publishing house of the East Siberian scientific center SB RAMS, 1998. — 19 P.
6. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidimiolpgy / D. Clark, D. Layton, S. Shakir // Drug. Saf. — 2004. — Vol. 27. — P. 427–456.
7. Effectiveness of acute postoperative pain management : I. Evidence from published data / S. Dolin, J. Cashman, J. Bland // Br. J. Anaesth. — 2002. — Vol. 89. — P. 409–423.
8. Jiao H. Pretreatment with lornoxicam, a cyclooxygenase inhibitor, relieves postoperative immuno—suppression after total abdominal hysterectomy / H. Jiao, F. Ren, J. Tohoku // Exp. Med. — 2009. — Vol. 219, N 4. — P. 289–294.
9. Making progress in the management of postoperative pain : a review of the cyclooxygenase 2-specific inhibitors / J. M. Stephens [et al.] // Pharmacotherapy. — 2004. — Vol. 24, N 12. — P. 1714–1731.
10. Philips C. J. The real cost of pain management / C. J. Philips // Anaesthesia. — 2001. — Vol. 56, N 11. — P. 1031–1033.