

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НЕСЕЛЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТОТАЛЬНЫМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕМ КОЛЕННОГО И ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВОВ

В. В. Логвиненко, Н. П. Шень, Д. Ю. Колосов

¹ Тюменская государственная медицинская академия,

² ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», Тюмень

A Comparative Study of the Efficiency of Using Non-Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Endoprosthetic Total Knee and Hip Arthroplasty

V. V. Logvinenko, N. P. Shen, D. Yu. Kolosov

¹ Tyumen State Medical Academy,

² Regional Clinical Hospital Two, Tyumen

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность НПВС неселективного действия в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов. **Материал и методы.** В исследование включено 60 пациентов, направленных на операцию тотального эндопротезирования коленного (ТЭПКС) или тазобедренного сустава (ТЭПТС), распределенных случайным образом на 3 группы. В первой группе обезбоживание выполняли кеторолаком, во второй – метамизолом, в третьей – парацетамолом. В реальном времени оценивалась эффективность послеоперационного обезбоживания в течение 3 суток после операции, проводилось анкетирование пациентов о функциональном состоянии кишечника, времени первого активного движения по палате и возникающих неприятных ощущениях. **Результаты:** снижение или отсутствие аппетита достоверно более часто выявлялось в группе пациентов, получавших парацетамол и метамизол в сравнении с группой больных, которым обезбоживание проводили кеторолаком; в группе парацетамола в 20% случаев отмечалось головокружение, чего не было отмечено в двух других. Среди пациентов, получавших парацетамол, достоверно меньше было таких, кто начал питаться обычной больничной пищей в первые сутки после операции. Время до первого активного движения было наиболее кратким в группе кеторолака, что соответствовало окончанию первых суток и достоверно отличало этих пациентов от прочих. По-видимому, это было связано с наилучшим анальгетическим эффектом, который по окончании эпидурального блока хотя и не усилился ни в одной из групп, был достоверно более эффективным (по ВАШ) именно в группе кеторолака, что согласуется с имеющимися сведениями о препарате как о достойной альтернативе опиоидам по силе анальгетического эффекта. **Заключение:** внутривенная форма кеторолака является достойной альтернативой наркотическим анальгетикам в обеспечении комфортного течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов, оперированных на коленном и тазобедренном суставах. **Ключевые слова:** кеторолак (кеторол), послеоперационное обезбоживание, эндопротезирование коленного и тазобедренного сустава.

Objective: to compare the postoperative efficacy and safety of non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients undergoing endoprosthetic total knee and hip arthroplasty (ETKAP and ETHAP). **Subjects and methods.** The study included 60 patients who were referred for ETKAP or ETHAP and randomly assigned to 3 groups. Groups 1, 2, and 3 patients were anesthetized with ketorolac, metamizol, and paracetamol, respectively. Real-time evaluation of the efficiency of postoperative analgesia was carried out within 3 days after surgery; the patients were questioned about bowel function, the onset of the first active movement in the ward, and occurring unpleasant sensations. **Results.** Reduced or no appetite was more common in the paracetamol and metamizol groups than in the ketorolac; the paracetamol group was found to have dizziness in 20% of cases, which was not observed in the two other groups. The patients who started to have routine hospital diet in the first 24 postoperative hours were significantly fewer among the paracetamol-treated patients. The shortest time to the first active movement was observed in the ketorolac group, which corresponded to the end of the first 24 hours and significantly distinguished it from the other groups. This appeared to be due to the best analgesic effect that, after epidural block, was significantly more effective (according to VAS scores) in the ketorolac group, if not enhanced in any group, which agrees with information available on the drug as a worthy alternative to opioids due to its valid analgesic effect. **Conclusion.**

Intravenous ketorolac is a worthy alternative to narcotic analgesics in ensuring the comfortable course of the immediate postoperative period in patients operated on the knee and hip joints. **Key words:** ketorolac (ketorol), postoperative analgesia, endoprosthetic knee and hip arthroplasty.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Шень Наталья Петровна (Shen N. P.)
E-mail: nataliashen@rambler.ru

Послеоперационный период у пациентов, оперированных в условиях регионарной анестезии, является предметом пристального внимания как хирургов-травматологов, так и анестезиологов-реаниматологов. Ведется активный анализ возможных осложнений, выявляются факторы риска их развития, идет поиск путей улучшения качества жизни в раннем послеоперационном периоде [1]. Среди осложнений на первое место сегодня выходят артериальная гипотония, причиной которой наиболее часто является недостаточная предоперационная инфузионная терапия и гиповолемия, постпункционная головная боль, а также раннее развитие послеоперационного болевого синдрома, ограничивающего подвижность больных и повышающего риск тромбоза глубоких вен. Для его профилактики сегодня активно изучаются схемы упреждающей анальгезии, ступенчатая терапия, позволяющая с парентеральной легко перейти на энтеральную форму введения, а также ведется поиск новых комбинаций лекарственных средств [2, 3].

Опиоиды в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных на конечностях, постепенно уступают место нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС), что объясняется высокой эффективностью последних, зачастую не уступающей наркотическим анальгетикам, с другой стороны — нарастающими сложностями, связанными с документационным сопровождением применения наркотических анальгетиков в клинической практике. Противовоспалительный, анальгетический, жаропонижающий эффект делают НПВС сегодня основными средствами борьбы с послеоперационной болью [3, 4].

В травматологии большой интерес и популярность приобрели НПВС неселективного, центрального анальгезирующего действия, отличающиеся слабой противовоспалительной и хорошей анальгетической активностью, что актуально для плановой хирургии. Механизм действия неселективных НПВП основан на неизбирательном угнетении изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, участвующих в образовании арахидоновой кис-

лоты. Подавление синтеза последней приводит в свою очередь к нарушению продукции простагландинов (P_g), которые выступают в организме медиаторами воспалительной реакции, сенсбилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности. Известны позитивные эффекты применения НПВС неселективного действия, в частности, кеторолака, в сочетании с наркотическими анальгетиками, в виде сокращения дозы и кратности введения опиоидов и снижения их угнетающего влияния на моторику кишечника в ближайшем послеоперационном периоде [5].

Между тем, несмотря на то что подавление ЦОГ-2, стимулирующего образование P_g в зоне воспаления, может рассматриваться как однозначно положительный эффект НПВС, то ингибирование ЦОГ-1 считается отрицательным свойством этих лекарственных средств, ибо вызывает развитие у пациентов побочных реакций, прежде всего гастропатий, что нередко приводится в качестве аргументов против длительного использования данных препаратов. Среди НПВС неселективного действия у нас в стране наиболее часто применяются метамизол, парацетамол и кеторолак (кеторол), внутривенная форма последнего зарегистрирована в России в конце 2011 года.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность НПВС неселективного действия в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов.

Материал и методы

После оформления добровольного информированного согласия в исследование было включено 60 пациентов, направленных на операцию тотального эндопротезирования коленного (ТЭПКС) или тазобедренного сустава (ТЭПТБС), распределенных случайным образом на 3 группы. Выбор препаратов — НПВС неселективного действия — был осуществлен после опроса 66 врачей анестезиологов-реаниматологов — слушателей факультета последипломной подготовки специалистов Тюменской государственной медицинской академии.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование, n=60

Показатели, ед. измерения	Значение показателей в группах		
	кеторолака, n=20	метамизола, n=20	парацетамола, n=20
Возраст, годы	57,6±2,0	59,3±2,3	57,9±2,1
Рост, см	168,2±1,5	166,2±1,7	165,9±1,7
Пол, м/ж	11/9	10/10	12/8
Тип операции:			
ТЭПКС, n; %	9; 45%	8; 40%	10; 50%
ТЭПТБС, n; %	11; 55%	12; 60%	10; 50%
Объем перелитой эритроцитной массы, мл	615,7±36	598,8±39	622,3±35
Получили гемотрансфузию, n; %	16; 80%	15; 75%	17; 85%
Объем перелитых коллоидов, мл	1022,2±55,6	987,9±57,1	1011,6±57,3
Объем инфузии за первые сутки, мл	3743,6±166,2	3822,3±158,3	3739,5±169,1

Примечание. ¹ — группа сравнения — пациентки без анемии (с уровнем Hb>120 г/л); ² — группа сравнения — пациентки без ожирения (с показателем ИМТ<26); ³ — группа сравнения — пациентки с эйтонией (со значениями индекса Кердо от -5 до +5); ⁴ — группа сравнения — пациентки с продолжительностью операции менее 1 часа; ⁵ — группа сравнения — пациентки с объемом интраоперационной кровопотери менее 250 мл. * — p<0,05 при оценке 95%ДИ, рассчитанного для величины RR или OR.

Состояние и жалобы пациентов в послеоперационном периоде, $n=60$

Показатели, ед. измерения	Значение показателей в группах		
	кеторолака, $n=20$	метамизола, $n=20$	парацетамола, $n=20$
Тошнота, n ; %	1; 5%	1; 5%	2; 10%
Рвота, n ; %	—	—	—
Изжога, n ; %	—	—	1; 5%
Отрыжка, n ; %	—	—	—
Боль в эпигастрии, n ; %	—	—	—
Снижение аппетита, n ; %	2; 10%	4; 20%*	5; 25%*
Головокружение, n ; %	—	—	4; 20%
Головная боль, n ; %	—	—	—
Начали питаться больничной диетой в первые сутки, n ; %	15; 75%	14; 70%	12; 60%**
Время от окончания операции до первого активного движения по палате, часы	21,2±0,3	24,5±0,4*	26,5±0,4**
ВАШ, максимальная оценка за 1 сутки	3,6±0,4	3,5±0,4	3,6±0,3
ВАШ, максимальная оценка за 2 сутки	2,1±0,2	2,8±0,3*	2,7±0,2**
ВАШ, максимальная оценка за 3 сутки	2,2±0,2	2,3±0,4	2,5±0,3

Примечание. * — достоверность отличий от группы кеторолака, $p<0,05$; ** — достоверность отличий от группы кеторолака и метамизола, $p<0,05$.

Согласно поставленной задаче респондентам предлагалось ответить на несколько вопросов, относящихся к традициям послеоперационного обезбоживания в их клинике. В частности, предлагалось назвать средство, которое бы они предпочли для этой цели. По результатам опроса было выявлено, что 33 респондента (50%) предпочли бы кеторолак (кеторол), 20 (30,3%) — метамизол (анальгин) и 8 (12,1%) — парацетамол (перфалган), 5 специалистов (7,6%), отвечая, назвали прочие препараты, включая и наркотические анальгетики. Опираясь на предпочтения специалистов, в первую группу были включены пациенты, которым в послеоперационном периоде было запланировано обезбоживание кеторолаком, во вторую — метамизолом и в третью — парацетамолом.

Состояние пациентов было оценено по шкале ASA и соответствовало I–II степени операционно-анестезиологического риска. Из исследования исключались лица, не давшие согласия на участие в исследовании, имеющие аллергические реакции на НПВС, бронхиальную астму, гастроинтестинальную патологию и возраст младше 18 и старше 65 лет. Средний возраст больных составил $58,0\pm 2,2$ года, рост $166,1\pm 1,6$ см, вес $88,6\pm 2,9$ кг, каждый четвертый страдал никотиновой зависимостью, 48 человек (80%) — гипертонией, у 5 (8,3%) имелся сахарный диабет II типа. Продолжительность операции составила $86,0\pm 6,6$ минут, анестезиологического пособия — $121,0\pm 7,0$ минут. Всем пациентам выполнялась комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, катетер оставляли в эпидуральном пространстве для продленного обезбоживания на сутки, в качестве анестетика применяли ропивакаин.

Схема введения исследуемых препаратов была следующая: метамизол 50% применяли по 2 мл внутривенно каждые 6 часов, парацетамол по 1 г внутривенно капельно каждые 8 часов и кеторолак по 30 мг внутривенно струйно медленно не менее чем за 15 секунд каждые 6 часов в течение всего времени исследования. Программы обезбоживания полностью согласовывались с региональным стандартом оказания интенсивной медицинской помощи в Тюменской области больным с послеоперационным синдромом, утвержденным департаментом здравоохранения 15.12.2008 г., приказ № 710. Спустя $21,2\pm 0,2$ часа после оперативного вмешательства у больных извлекали эпидуральный катетер и после кратковременного наблюдения (1–2 часа) переводили из отделения реанимации в профильное отделение.

Исследователями в реальном времени оценивалась эффективность послеоперационного обезбоживания по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в течение 3-х суток после операции, проводилось анкетирование пациентов о функциональном состоянии кишечника, времени первого активного движения по палате и возникающих неприятных ощу-

щениях. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1 и показывает сопоставимость групп.

Статистика. После заполнения на каждого вошедшего в исследование пациента формализованных карт, параметрические данные были фиксированы в программе Excel и обработаны методом вариационной статистики. Для описания количественных данных при нормальном распределении использовали среднее значение и стандартную ошибку средней величины (M , m), методы параметрической статистики — t -критерий Стьюдента (t) для зависимых и независимых выборок, при $p<0,05$ различия считались достоверными.

Результаты и обсуждение

Ни один из пациентов, вошедших в исследование, не потребовал дополнительного обезбоживания сверх запланированной схемы. Частота нежелательных эффектов и жалоб пациентов не отличались между группами и проявлялись в основном тошнотой (5–10%), которая появлялась интраоперационно, была кратковременной и в легкой форме периодически присутствовала в течение первых суток. По нашим данным, послеоперационная тошнота оказалась более редким явлением, чем ранее было представлено в подобных исследованиях [1, 3]. Между тем обращали на себя внимание такие жалобы, как снижение или отсутствие аппетита, достоверно более часто выявляемые в группе парацетамола и метамизола в сравнении с кеторолаком, в группе парацетамола в 20% случаев отмечалось головокружение, чего не было отмечено в двух других. Среди пациентов, получавших парацетамол, достоверно меньше было таких, кто начинал питаться обычной больничной пищей в первые сутки после операции.

Время от окончания операции до первого активного движения по палате было наиболее кратким в группе кеторолака ($21,2\pm 0,3$ ч., $p<0,05$), что соответствовало окончанию первых суток и достоверно отличало этих пациентов от прочих. По-видимому, это было связано с наилучшим анальгетическим эффектом, который по окончании эпидурального блока хотя и не усилился ни в одной

из групп, был достоверно более эффективным (по ВАШ) именно в группе кеторолака, что согласуется с имеющимися сведениями о препарате как о достойной альтернативе опиоидам по силе анальгетического эффекта.

Заключение

Представленное исследование, посвященное выбору наилучшего препарата среди НПВС неселективного действия в послеоперационном периоде у пациентов с объемными оперативными вмешательствами на нижних конечностях показало, что обладая достоверно меньшим числом нежелательных эффектов в сравнении

с метамизолом и парацетамолом, кеторолак обеспечивает пациентам более высокое качество ближайшего послеоперационного периода. Это проявляется в виде более редкого снижения аппетита и раннего его восстановления, достоверно более раннего начала активного движения в пределах палаты и достижения максимального в сравнении с другими неселективными НПВС послеоперационного обезболивания. На наш взгляд, внутривенная форма кеторолака является достойной альтернативой наркотическим анальгетикам в обеспечении комфортного течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов, оперированных на коленном и тазобедренном суставах.

Литература

1. Глуценко В. А., Гаврилова Е. Г., Кобрин В. В., Филиппова А. В., Шемьякина Н. С. Анализ осложнений нейроаксиальных блокад и факторы риска их развития. *Вестн. интенс. терапии*. 2012; Приложение 5: 18–19.
2. Norman P. H., Daley M. D., Lindsey R. W. Preemptive analgesic effects of ketorolac in ankle fracture surgery. *Anesthesiology*. 2001; 94 (4): 599–603.
3. Tarkkila P., Tuominen M., Rosenberg H. Intravenous ketorolac vs diclofenac for analgesia after maxillofacial surgery. *Can. J. Anaesth.* 1996; 43 (3): 216–220.
4. Arora S., Wagner J. G., Herbert M. Parenteral ketorolac provides more effective analgesia than oral ibuprofen. *CJEM*. 2007; 9 (1): 30–32.
5. Chen J. Y., Wu G. J., Mok M. S., Chou Y. H., Sun W. Z., Chen P. L., Chan W. S., Yien H. W., Wen Y. R. Effect of adding ketorolac to intravenous morphine patient-controlled analgesia on bowel function in colorectal surgery patients—a prospective, randomized, double-blind study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2005; 49 (4): 546–551.

References

1. Glushchenko V. A., Gavrilova E. G., Kobrina V. V., Filippova A. V., Shemyakina N. S. Analiz oslozhneniy neuroaksialnykh blokad i faktory riska ikh razvitiya. [Analysis of complications of neuroaxial blockages and the risk factors of their development]. *Vestnik Intesivnoy Terapii*. 2012; Supplement 5: 18–19. [In Russ.]
2. Norman P. H., Daley M. D., Lindsey R. W. Preemptive analgesic effects of ketorolac in ankle fracture surgery. *Anesthesiology*. 2001; 94 (4): 599–603.
3. Tarkkila P., Tuominen M., Rosenberg H. Intravenous ketorolac vs diclofenac for analgesia after maxillofacial surgery. *Can. J. Anaesth.* 1996; 43 (3): 216–220.
4. Arora S., Wagner J. G., Herbert M. Parenteral ketorolac provides more effective analgesia than oral ibuprofen. *CJEM*. 2007; 9 (1): 30–32.
5. Chen J. Y., Wu G. J., Mok M. S., Chou Y. H., Sun W. Z., Chen P. L., Chan W. S., Yien H. W., Wen Y. R. Effect of adding ketorolac to intravenous morphine patient-controlled analgesia on bowel function in colorectal surgery patients—a prospective, randomized, double-blind study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2005; 49 (4): 546–551.

Поступила 02.07.12