

## ОПТИМИЗАЦИЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

М. И. Неймарк, Е. В. Котляр, Т. В. Понимаскина, М. А. Неклюдова

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава,  
Кафедра анестезиологии и реаниматологии, НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ОАО «РЖД»,  
Отделение эндокринной хирургии, биохимическая лаборатория

### Optimization of Postoperative Analgesia in Patients with Nontoxic Goiter

M. I. Neimark, Ye. V. Kotlyar, T. V. Ponimaskina, M. A. Neklyudova

Department of Anesthesiology and Reanimatology, Altai State Medical University, Russian Agency for Health Care  
Department of Endocrine Surgery, Biochemical Laboratory, Circular Clinical Hospital at the Barnaul Station, AOA «RZhD»

**Цель исследования.** Сравнительная оценка анальгетической активности и степени влияния на систему гемостаза двух наиболее часто используемых для послеоперационного обезболивания НПВП – кеторолака и кетопрофена у больных, оперированных по поводу диффузно-узлового нетоксического зоба. **Материал и методы.** На этапах хирургического лечения у 90 больных, разделенных на три группы в зависимости от метода послеоперационного обезбоживания (кеторол, кетонал, промедол), исследовали выраженность болевого синдрома по ВАШ и показатели системы гемостаза. **Результаты.** Установлено, что послеоперационное обезбоживание больных с нетоксическим зобом кеторолом и кетоналом по своему качеству не уступает промедолу и не сопровождается возникновением клинически значимых осложнений, присущих НПВП. Кеторол обеспечивает более быстрое, продолжительное и эффективное послеоперационное обезбоживание, чем кетонал. Кеторол в меньшей степени чем кетонал влияет на систему гемостаза. **Заключение.** Анальгезию кеторолом можно считать методом выбора послеоперационного обезбоживания у больных нетоксическим зобом. **Ключевые слова:** кеторол, кетонал, гемостаз, обезбоживание.

**Objective:** to comparatively evaluate the analgesic activity and hemostatic effects of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) that are most commonly used for postoperative analgesia – ketorolac and ketoprofen in patients operated on for diffuse nodular nontoxic goiter. **Subjects and methods.** At surgical treatment stages, the authors examined the degree of the pain syndrome by the visual analog scale and hemostatic parameters in 90 patients divided into three groups according to the postoperative analgesia mode (ketorol, ketonal, and promedol). **Results.** Postoperative analgesia in nontoxic goiter patients with ketorol and ketonal has been ascertained to be highly competitive with that with promedol and to give no rise to clinically significant complications inherent in NSAID. Ketorol provides a rapider, prolonged and effective postoperative analgesia than does ketonal. Ketorol affects the hemostatic system to a lesser extent than does ketonal. **Conclusion.** Ketorol analgesia may be considered to be the method of choice of postoperative analgesia in patients with nontoxic goiter. **Key words:** ketorol, ketonal, hemostasis, analgesia.

Широкое внедрение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в практику послеоперационного обезбоживания обусловило необходимость проведения сравнительной оценки их анальгетической активности и безопасности для больного. Считается, что кеторолак является самым мощным анальгетиком среди НПВП [1], исследования по этому вопросу единичны. Так, M. U. Naidu et al. [2], показали, что 10 мг кеторолака с целью послеоперационного обезбоживания оказались эффективнее комбинации 400 мг ибупрофена и 325 мг парацетамола. L. M. Rusy et al. [3], обнаружили, что кеторолак более эффективен при лечении боли после тонзиллэктомии у детей по сравнению с ацетаминофеном. L. G. Patrocínio et al. [4], установили, что кеторолак лучше купирует болевой синдром после увулопалатофарингопластики, чем кетопрофен. Учитывая кратковременность использования НПВП с целью

послеоперационного обезбоживания, наиболее опасными осложнениями при их применении являются расстройства системы гемостаза. Ясности в этом вопросе до сих пор нет. Ряд авторов связывают гемостазиологические нарушения, обусловленные применением НПВП, с подавлением агрегационной способности тромбоцитов [5]. В то же время другими авторами показано, что кеторолак подавляет только агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой и коллагеном, но не влияет на агрегацию, стимулированную АДФ [6]. Р. Н. Лебедева, В. В. Никода [7] даже в комбинации 60–120 мг/сутки кеторолака и 15–20 тысяч ЕД/сут гепарина не обнаружили изменения агрегационной способности тромбоцитов. S. Sharma et al. [8] продемонстрировали отсутствие увеличения риска возникновения гематом после реконструктивных операций на молочной железе при использовании кеторолака. Мультицентровое рандомизиро-

Таблица 1

Сравнительная оценка анальгетической активности промедола, кеторолака и кетопрофена

Показатель	Значения показателей ( $M \pm m$ ) в группах					
	промедол	кеторолак	$p_1$	кетопрофен	$p_1$	$p_2$
	группа сравнения	I группа		II группа		
ВАШ, мм после операции	57,9±1,4	58,2±1,2	>0,5	58,7±1,7	>0,5	>0,5
Время наступления анальгезии после первого обезболивания, мин	29,1±1,3	25,2±1,2	<0,05	30,6±1,3	>0,1	<0,01
ВАШ, мм после первого обезболивания	23,0±0,8	22,2±0,9	>0,5	26,0±1,0	>0,1	<0,05
Продолжительность первого обезболивания, ч	9,5±0,4	7,4±0,3	<0,01	6,2±0,4	<0,001	<0,05
ВАШ, мм перед вторым обезболиванием	56,6±0,7	47,1±0,9	<0,001	50,0±0,8	<0,001	<0,05
ВАШ, мм после второго обезболивания	23,3±1,1	20,0±1,0	<0,05	23,4±0,9	>0,5	<0,05
Продолжительность второго обезболивания, ч	8,2±0,4	8,4±0,2	>0,5	6,9±0,3	<0,05	<0,001
ВАШ, мм перед третьим обезболиванием	53,8±1,2	45,0±1,0	<0,001	48,9±1,1	<0,01	<0,05
ВАШ, мм после третьего обезболивания	19,4±0,9	18,0±0,7	>0,1	21,7±1,0	>0,05	<0,05
Продолжительность третьего обезболивания, ч	8,5±0,4	8,0±0,3	>0,1	7,0±0,2	<0,01	<0,05

**Примечание.**  $p_1$  – достоверность разницы показателей с группой сравнения;  $p_2$  – достоверность разницы показателей I и II групп.

ванное Европейское исследование, включавшее 11254 пациентов, показало отсутствие связи между возникновением послеоперационных кровотечений и назначением НПВП [9].

Цель нашей работы – сравнительная оценка анальгетической активности и степени влияния на систему гемостаза двух наиболее часто используемых для послеоперационного обезболивания НПВП – кеторолака и кетопрофена.

### Материалы и методы

Обследовано 90 больных, в возрасте от 35 до 66 лет (66 женщин и 24 мужчины), оперированных в условиях НЛА с ингаляцией закиси азота по поводу диффузно-узлового нетоксического зоба. Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет, больные с морфологически верифицированным диагнозом диффузно-узловой нетоксической зоб, пациенты с физическим состоянием, не превышавшим III класс по классификации ASA. Критерии исключения из исследования: непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, известные противопоказания к их применению (эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, гипокоагуляция, геморрагические диатезы, почечная и печеночная недостаточность), беременность, кормление грудью.

В зависимости от характера послеоперационного обезбоживания пациенты были разделены на три группы по 30 человек в каждой. У больных I группы в 1-е сутки послеоперационного периода применяли кеторолак (кеторол фирмы Dr REDDY'S Laboratories) внутримышечно в разовой дозе 30 мг, в суточной дозе 90 мг. Во II – использован кетопрофен (кетонал фирмы Lek) в разовой дозе 100 мг, в суточной 300 мг. Пациентам III группы (группа сравнения) назначали промедол в разовой дозе 10 мг, в суточной 30 мг. В последующие двое суток препараты применяли в тех же разовых дозах по мере необходимости. По шести основным признакам (пол, возраст, характер заболевания, объем и продолжительность оперативного вмешательства, метод анестезии) группы были репрезентативны.

Выраженность болевого синдрома и эффективность проведенной анальгезии оценивали в послеоперационном периоде по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). До операции, в 1-е, 3-и сутки послеоперационного периода изучали систему гемостаза. Активированное парциальное тромбопластиновое время свертывания (АПТВ), протромбиновое время свертывания (ПТВ), тромбиновое время свертывания (ТВ) исследовали на коагулометре «Start» (фирмы Roche). Растворимые фибрин-мономер-

ные комплексы (РФМК) изучали орто-фенантролиновым методом по В. А. Елыкомову и А. П. Момоту. Уровень пламиногена, антитрибина III (АТ III), XIIa – зависимого фибринолиза определяли набором реактивов фирмы «Технология – Стандарт». Содержание фибриногена определяли по методу Clauss, агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристомидином, – набором «Агрескин», подсчитывали число тромбоцитов.

### Результаты и обсуждение

При сравнительной оценке анальгетической активности промедола, кеторолака и кетопрофена учитывали показатели ВАШ до и после обезбоживания, время наступления анальгезии и ее продолжительность. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Проведенные исследования показали, что применение промедола у данной категории больных после резекции щитовидной железы не имело никаких преимуществ по сравнению с НПВП, поскольку ни по одному из исследованных показателей группа сравнения принципиально не отличалась от I и II групп.

Болевой синдром, потребовавший обезбоживания возникал в среднем через два часа после операции и его выраженность у пациентов I и II групп была одинаковой, соответственно, 58,2±1,2 мм и 58,7±1,7 мм ( $p > 0,5$ ). После 1-го обезбоживания показатель ВАШ в I группе снизился до 22,2±0,9 мм, во II – 26,0±1,0 мм ( $p < 0,05$ ). Перед повторным обезбоживанием в I группе интенсивность болевого синдрома оценивали в 47,1±0,9 мм, во II – 50,0±0,8 мм ( $p < 0,05$ ). После второго обезбоживания изучаемые показатели составили, соответственно, 20,0±1,0 мм и 23,4±0,9 мм ( $p < 0,05$ ). Перед третьим обезбоживанием они достигали 45,0±1,0 мм и 48,9±1,1 мм ( $p < 0,05$ ), а после него 18,0±0,7 мм и 21,7±1,0 мм ( $p < 0,05$ ). В последующие двое суток послеоперационного периода анализируемые показатели у пациентов I и II групп статистически достоверно не различались. Следовательно, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что кеторолак оказывает более эффективное анальгезирующее действие, чем кетопрофен в 1-е сутки послеоперационного периода.

Таблица 2

## Субъективная оценка (в %) анальгезии после первого обезболивания

Показатель обезболивания	Отсутствие боли	Незначительная боль	Умеренная боль	Выраженная боль
Кеторолак	10	60	30	—
Кетопрофен	4,3	66,6	23,3	6,7

Таблица 3

## Субъективная оценка (в %) анальгезии после второго обезболивания

Показатель обезболивания	Отсутствие боли	Незначительная боль	Умеренная боль	Выраженная боль
Кеторолак	16,7	66,6	16,7	—
Кетопрофен	6,7	66,6	23,3	3,4

Таблица 4

Изменения показателей гемостаза у больных I группы в раннем послеоперационном периоде ( $M \pm m$ )

Показатель	Значения показателей на этапах исследования									
	контрольная группа	до операции	1-е сутки после операции			3-и сутки после операции				
			$p_1$	$p_1$	$p_2$	$p_1$	$p_2$	$p_3$		
АПТВ, с	39,1±0,9	38,0±0,7	>0,5	38,4±0,8	>0,5	>0,5	38,2±0,9	>0,5	>0,5	>0,5
ПТВ, с	14,3±0,7	15,1±0,8	>0,5	16,8±0,7	<0,05	>0,05	17,2±0,6	<0,01	<0,05	>0,5
ТВ, с	15,2±0,5	15,8±0,6	>0,5	16,0±0,5	>0,1	>0,5	13,2±0,4	<0,05	<0,001	<0,001
РФМК, мг/100мл	3,0±0,3	—	—	—	—	—	7,5±0,6	<0,001	—	—
XII а-зависимый фибринолиз, мин	6,5±0,5	7,0±0,6	>0,5	19,2±0,8	<0,001	<0,001	34,8±0,9	<0,001	<0,001	<0,001
Плазминоген, %	122,1±2,3	130,1±2,8	>0,1	103,1±2,2	<0,001	<0,001	95,7±2,8	<0,001	<0,001	<0,05
Антитромбин III, %	103,1±2,1	97,8±2,5	>0,1	98,8±2,8	>0,1	>0,5	89,8±2,1	<0,001	<0,05	<0,01
Фибриноген, г/л	3,2±0,14	3,4±0,15	>0,1	3,6±0,13	>0,05	>0,05	4,0±0,16	<0,001	<0,05	>0,05
Агрегация тромбоцитов, с	16,0±0,6	17,1±0,5	>0,1	15,6±0,6	>0,5	>0,05	16,1±0,6	>0,5	>0,1	>0,1
Количество тромбоцитов, $10^9$ /л	230,3±3,9	224,9±4,8	>0,1	208,2±4,8	<0,01	<0,05	211,2±5,1	<0,05	>0,05	<0,5

**Примечание.** Здесь и в табл. 5:  $p_1$  — достоверность разницы показателей с контрольной группой;  $p_2$  — достоверность разницы показателей с дооперационным этапом исследования;  $p_3$  — достоверность разницы показателей на 3-и сутки после операции по сравнению с первыми.

Время наступления анальгезии после первого обезболивания в I группе составило  $25,2 \pm 1,2$  мин, во II —  $30,6 \pm 1,3$  мин ( $p < 0,01$ ). Продолжительность первого обезболивания в I группе достигла  $7,4 \pm 0,3$  ч, во II —  $6,2 \pm 0,4$  ч ( $p < 0,05$ ). Продолжительность второго обезболивания равнялась в I группе  $8,4 \pm 0,2$  ч во II —  $6,9 \pm 0,3$  ч ( $p < 0,001$ ). Продолжительность третьего обезболивания в I группе составила  $8,0 \pm 0,3$  ч во II —  $7,0 \pm 0,2$  ч ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем исследованные показатели статистически достоверно не различались.

Субъективная оценка анальгезии пациентами в первые двое суток после операции представлена в табл. 2 и 3.

Таким образом, по нашим данным кеторолак обеспечивал более быстрое, продолжительное и эффективное послеоперационное обезболивание, чем кетопрофен.

Всего за трое суток послеоперационного периода потребовалось семикратное введение препаратов в I и II группах. Чаще всего НПВП применяли по три раза в первые двое суток и однократно на третьи. Никаких побочных эффектов, связанных с их применением, не отмечено. Ни у одного из анализируемых больных не зарегистрировано повышение температуры тела выше  $37,2^\circ$ . В группе сравнения промедол вводили в среднем 5 раз. Это обстоятельство связано не только с более выраженными анальгезивными свойствами препарата в сравнении с НПВП, но и отказом 6-и пациентов (20%)

от обезболивания после 2-кратного введения промедола в связи с возникновением побочных эффектов (тошнота, диспепсия, головокружение, выраженная сонливость). В III группе в 1-е сутки после операции у 22-х пациентов (73,3%) отмечалась гипертермия выше  $38^\circ$ , причем у 4-х (13,3%) она сохранялась на 3-и сутки после операции, хотя никаких воспалительных осложнений не зарегистрировано.

Изменений гемостаза у больных группы сравнения (с использованием промедола) в послеоперационном периоде не отмечено за исключением повышения концентрации фибриногена в среднем на  $0,6$  г/л ( $p < 0,01$ ) на 3-и сутки после операции по сравнению с контролем, что свойственно раннему послеоперационному периоду. Сдвиги, обнаруженные нами у пациентов I и II групп, расценены как прямое влияние НПВП на эту систему.

До операции не установлено существенных изменений изучаемых параметров гемостаза у больных I и II групп по сравнению с контрольными величинами. На 3-и сутки послеоперационного периода у пациентов I группы установлено удлинение протромбинового времени, укорочение тромбинового времени свертывания при нормальных показателях АПТВ (табл. 4).

Во II группе АПТВ было укороченным, протромбиновое время удлинено, а тромбиновое время

Таблица 5

Изменения показателей гемостаза у больных II группы в раннем послеоперационном периоде ( $M \pm m$ )

Исследованные показатели	Значения показателей на этапах исследования									
	контрольная группа	до операции	$P_1$	1-е сутки после операции			3-и сутки после операции			
				$P_1$	$P_2$	$P_3$	$P_1$	$P_2$	$P_3$	
АПТВ, с	39,1±0,9	40,1±0,8	>0,5	36,5±0,7	<0,05	<0,01	32,6±0,5	<0,001	<0,001	<0,05
ПТВ, с	14,3±0,7	14,8±0,7	>0,5	16,5±0,8	<0,05	>0,05	18,8±0,7	<0,001	<0,01	<0,05
ТВ, с	15,2±0,5	15,6±0,6	>0,5	16,0±0,7	>0,1	>0,5	14,8±0,5	>0,5	>0,5	>0,1
РФМК, мг/100мл	3,0±0,3	—		10,3±0,8	<0,001		9,9±0,7	<0,001		>0,5
XII а-зависимый фибринолиз, мин	6,5±0,5	6,3±0,6	>0,5	22,0±0,9	<0,001	<0,001	38,8±0,9	<0,001	<0,001	<0,001
Плазминоген, %	122,1±2,3	118,4±2,5	>0,5	107,1±2,4	<0,001	<0,05	86,8±2,8	<0,001	<0,001	<0,01
Антитромбин III, %	103,1±2,1	104,2±2,2	>0,5	93,9±2,5	<0,01	<0,01	82,1±2,2	<0,01	<0,001	<0,01
Фибриноген, г/л	3,2±0,12	3,5±0,18	>0,1	3,9±0,20	<0,01	>0,05	4,2±0,22	<0,01	<0,05	>0,1
Агрегация тромбоцитов, с	16,0±0,6	16,3±0,5	>0,5	15,8±0,4	>0,5	>0,5	16,5±0,6	>0,5	>0,5	>0,5
Количество тромбоцитов, $10^9/л$	230,3±3,9	234,7±4,2	>0,5	220,8±5,0	>0,5	>0,05	214,8±5,5	>0,05	<0,05	>0,5

свертывания не отличалось от контрольных параметров (табл. 5).

Выявленные противоположнонаправленные сдвиги в общих коагуляционных тестах могут свидетельствовать о развитии ДВС-синдрома. Это предположение подтвердилось исследованием уровня РФМК. Уже в 1-е сутки после операции в повышенной концентрации в среднем  $10,3 \pm 0,8/100$  мл, они обнаружены у 13,3% пациентов II группы. На 3-и сутки после операции РФМК определяли у 23,3% больных I группы в средней концентрации  $7,5 \pm 0,6/100$  мл и 66,7% больных II группы в средней концентрации  $9,9 \pm 0,7/100$  мл. Формирование ДВС-синдрома было обусловлено угнетением XIIa-зависимого фибринолиза и истощением антитромбина III. В 1-е сутки после операции продолжительность фибринолиза была существенно удлинена по сравнению с контролем, причем в большей степени во II группе —  $19,2 \pm 0,8$  мин и  $22,0 \pm 0,9$  мин ( $p < 0,05$ ). На 3-и сутки после операции этот процесс стал еще более выраженным, а разница между группами сохранилась —  $34,8 \pm 0,9$  мин и  $38,8 \pm 0,9$  мин ( $p < 0,05$ ). Угнетение фибринолиза определяли снижением уровня плазминогена. Уже в 1-е сутки после операции он был достоверно снижен по сравнению с контролем, но между группами статистически достоверного различия мы не обнаружили  $103,1 \pm 2,2$  и  $107,1 \pm 2,4\%$  ( $p > 0,05$ ). На 3-и сутки после операции уровень плазминогена в обеих группах снизился еще больше и оказался ниже во II группе на 8,9% ( $p < 0,05$ ). Активность антитромбина III в 1-е сутки после операции оказалась сниженной у больных II группы по сравнению

с контролем и показателем I группы на 7,6% ( $p < 0,05$ ). На 3-и сутки после операции исследуемый показатель снизился в обеих группах, соответственно до  $89,8 \pm 2,1\%$  и  $82,1 \pm 2,2\%$ , причем достоверно в большей степени в группе где использовался кеторофен ( $p < 0,05$ ).

Изменений параметров агрегации тромбоцитов, индуцированной ристомидином, и их числа мы не обнаружили ни на одном из этапов исследования.

Следовательно, по нашим данным влияние НПВП на систему гемостаза свелось к умеренному угнетению XIIa-зависимого фибринолиза из-за снижения уровня плазминогена и незначительному истощению антитромбина III, что обусловило формирование ДВС-синдрома. ДВС-синдром носил латентное течение и не сопровождался какими-либо клиническими проявлениями. Достоверно в большей степени указанные гемостазиологические сдвиги были присущи кеторофену, чем кеторолаку.

## Заключение

Проведенные исследования показали, что послеоперационное обезбоживание больных с нетоксическим зобом кеторолаком и кеторопрофеном по своему качеству не уступает промедолу и не сопровождается возникновением клинически значимых осложнений, присущих НПВП. Кеторолак обеспечивает более быстрое, продолжительное и эффективное послеоперационное обезбоживание, чем кеторопрофен. Кеторолак в меньшей степени чем кеторопрофен влияет на систему гемостаза.

## Литература

1. Джатпуев М., Щеголев А., Марущак Е. и соавт. Применение кеторола в послеоперационном периоде у хирургических больных. Врач 2008; 4: 15–17.
2. Лебедева Р. Н., Никода В. В. Фармакотерапия острой боли. М.: Аир-Арт; 1998. 183.
3. Страчинский Л. С., Козлов С. Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Смоленск; 1997. 70.
4. Forrest J. B., Camu F., Greer I. A. et al. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. British J. Anaesthesia 2002; 88 (2): 227–233.
5. Naidu M. U., Kumar T. R., Jagdishchandra U. S. et al. Evaluation of ketorolac, ibuprofen-paracetamol, and dextropropoxyphene-paracetamol in postoperative pain. Pharmacotherapy 1994; 14 (2): 173–177.
6. O-Yang C., Kertesz D. J., Kluge A. F. et al. Synthesis and platelet aggregation inhibition activity of a series of enantiomeric bicyclo[3.2.0]heptane-6-oximinooacetic acids. Prostaglandins 1984; 27 (6): 851–863.
7. Patrocínio L. G., de Oliveira M., Viziara G. S. M. et al. A comparative study between ketorolac and ketoprofen in postoperative pain after uvulopalatopharyngoplasty. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2007; 73: 3.
8. Rusy L. M., Houck C. S., Sullivan L. J. et al. A double-blind evaluation of ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy: analgesia and ileus and bleeding. Analg. 1995; 80 (2): 226–229.
9. Sharma S., Chang D. W., Koutz C. et al. Incidence of hematoma associated with ketorolac after TRAM flap breast reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 2001; 107: 352–355.

Поступила 05.09.08