

Оптимизация послеоперационного обезбоживания у больных токсическим 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 toxic 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 нестероидных противовоспалительных средств – кеторолака и кетопрофена у больных, оперированных по поводу токсического зоба. Материал и методы: у 90 больных, разделенных на 3 группы по методу послеоперационного обезбоживания (кеторолак, кетопрофен, промедол), исследовали выраженность болевого синдрома по ВАШ и показатели гемостаза. Результаты: кеторолак обеспечивает продолжительное и эффективное послеоперационное обезбоживание с более быстрым началом действия, чем кетопрофен. Кеторолак в меньшей степени, чем кетопрофен, влияет на систему гемостаза. Заключение: анальгезию кеторолаком можно считать методом выбора послеоперационного обезбоживания у больных токсическим зобом. *Ключевые слова:* кеторолак, кетопрофен, гемостаз, обезбоживание.

Objective: to comparatively evaluate the analgesic activity and hemostasis effects of two non-steroidal anti-inflammatory drugs – ketorolac and ketoprofen in patients underwent toxic goiter surgery. Subjects and methods. The authors examined the severity of the pain syndrome by the visual analog scale and hemostasis parameters in 90 patients divided into three groups according to the postoperative analgesia (ketorolac, ketoprofen, and promedol). Results. Ketorolac provides more rapid onset of action as well as prolonged and effective postoperative analgesia than ketoprofen does. Ketorolac effects on hemostasis are less pronounced in compare with ketoprofen. Conclusion. Ketorolac analgesia may be considered as method of choice of postoperative analgesia in patients with toxic goiter. *Key words:* ketorolac, ketoprofen, hemostasis, analgesia.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются с целью послеоперационного обезбоживания. Существование большого числа препаратов данного класса обусловило необходимость проведения сравнительной оценки их анальгетической активности и безопасности для больного. Считается, что кеторолак является самым эффективным анальгетиком среди НПВП [1]. Так, Patrosinio и соавт. [7] на основании своих исследований сделали вывод, что кеторолак более эффективен для лечения послеоперационной боли после увулопалатофарингопластики по сравнению с кетопрофеном. L. M. Pernice и соавт. [8] показали, что кеторолак также эффективен в отношении лечения послеоперационной боли после геморроидэктомии. Согласно данным D. E. Carney и соавт. [3] кеторолак уменьшает необходимость в применении опиоидов и снижает уровень смертности в течение 48 ч после педиатрических операций. Ввиду кратковременности применения НПВС

в послеоперационном периоде, наиболее значимыми осложнениями при их применении являются расстройства системы гемостаза. Ясности в этом вопросе до сих пор нет. Ряд авторов связывает 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 [2] даже в комбинации 60–120 мг/сут кеторолака и 15–20 тысяч ЕД/сут гепарина не обнаружили изменения агрегационной способности тромбоцитов. S. Sharma и соавт. [9] продемонстрировали отсутствие увеличения риска возникновения гематом после реконструктивных операций на молочной железе при использовании кеторолака. Мультицентровое рандомизированное европейское исследование, включившее 11254 пациента, показало отсутствие связи между

возникновением послеоперационных кровотечений и назначением НПВП [4].

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 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (79 женщин и 11 мужчин), оперированных по поводу токсического зоба в условиях НЛА с ингаляцией закиси азота. Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет, больные с морфологически верифицированным диагнозом «диффузно-узловой нетоксический зоб», пациенты с физическим состоянием, не превышавшим III класс по классификации ASA. Критерии исключения из исследования: непереносимость НПВП, известные противопоказания к их применению (эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, гипокоагуляция, геморрагические диатезы, почечная и печеночная недостаточность), беременность, кормление грудью.

В зависимости от характера послеоперационного обезболивания пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек в каждой. У больных 1-й группы в 1-е сут послеоперационного периода применяли кеторолак (кеторол фирмы Dr. REDDY'S Laboratories) внутримышечно в разовой дозе 30 мг, в суточной дозе 90 мг. Во 2-й – использован кетопрофен (кетонал фирмы Lek) в разовой дозе 100 мг, в суточной – 300 мг. Пациентам 3-й группы (группа сравнения) назначали промедол в разовой дозе 10 мг, в суточной – 30 мг. В последующие 2 сут препараты применяли в тех же разовых дозах по мере необходимости. По 6 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 сут послеоперационного периода изучали систему гемостаза. Активированное парциальное тромбoplastинное время свертывания (АПТВ), протромбиновое время свертывания (ПТВ), тромбиновое время свертывания (ТВ) исследовали на коагулометре Start (фирмы Roche). Растворимые фибрин-мономерные комплексы

(РФМК) изучали ортофенантролиновым методом по В. А. Елькомову и А. П. Момоту. Уровень плазминогена, антитромбина III (АТ III), XIIa-зависимого фибринолиза определяли набором реактивов фирмы «Технология – Стандарт». Содержание фибриногена определяли по методу Clauss, агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристомицином, – 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 1-й и 2-й групп.

Болевой синдром, потребовавший обезбоживания, возникал в среднем через 1,5 ч после операции и его выраженность у пациентов 1–2-й групп была одинаковой, соответственно $65,9 \pm 1,3$ мм и $65,0 \pm 1,0$ мм ($p > 0,05$). После 1-го обезбоживания показатель ВАШ в 1-й группе снизился до $24,4 \pm 1,0$ мм, во 2-й – $29,2 \pm 1,1$ мм ($p < 0,005$). Перед 2-м обезбоживанием в 1-й группе интенсивность болевого синдрома оценивали в $57,2 \pm 0,7$ мм, во 2-й – $60,0 \pm 0,9$ мм ($p < 0,05$). После 2-го обезбоживания изучаемые показатели составили, соответственно, $20,0 \pm 0,9$ и $25,4 \pm 1,0$ мм ($p < 0,001$). Перед 3-м обезбоживанием они достигали $50,0 \pm 1,0$ мм и $54,2 \pm 0,8$ мм ($p < 0,005$), а после него $18,9 \pm 0,7$ мм и $21,7 \pm 0,9$ мм ($p < 0,05$). В последующие 2 сут послеоперационного периода анализируемые показатели у пациентов 1–2-й групп статистически достоверно не различались. Следовательно, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что кеторолак оказывает более эффективное анальгезирующее действие, чем кетопрофен, в 1-е сут послеоперационного периода.

Время наступления анальгезии после первого обезбоживания в 1-й группе составило $27,8 \pm 1,2$ мин, во 2-й – $28,8 \pm 0,9$ мин ($p > 0,05$). Продолжительность 1-го обезбоживания в 1-й группе достигла $8,1 \pm 0,3$ ч, во 2-й – $6,9 \pm 0,2$ ч ($p < 0,005$). Продолжительность 2-го обезбоживания равнялась в 1-й группе $8,8 \pm 0,4$ ч во 2-й – $7,2 \pm 0,3$ ч ($p < 0,005$). Продолжительность 3-го

обезболивания в 1-й группе составила $8,9 \pm 0,5$ ч, во 2-й – $8,3 \pm 0,2$ ч ($p > 0,05$). В дальнейшем исследованные показатели статистически достоверно не различались.

Субъективная оценка анальгезии пациентами после 1-го и 2-го обезболивания представлена в табл. 2 и 3.

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

В послеоперационном периоде кеторолак применялся в среднем 7,4 раза. Кратность использования кетопрофена составила в среднем 7,6 раза. Чаще всего НПВС применяли по 3 раза в первые 2 сут и однократно на 3-и. Никаких побочных эффектов, связанных с их применением, не отмечено. Частота использования промедола у данной категории больных составила 5,4 раза, что

было обусловлено развитием у 5 пациентов после 2-кратного применения побочных реакций в виде тошноты, головокружения, выраженной сонливости, чрезмерной седации с последующим отказом от промедола. В 1-е сут после операции средняя температура тела у пациентов группы сравнения повысилась до $38,2 \pm 0,2$ °C, что было достоверно выше показателей групп кеторолака и кетопрофена – $37,2 \pm 0,3$ °C ($p < 0,05$) и $37,4 \pm 0,2$ °C ($p < 0,05$) соответственно. На 3-и сут после операции повышенная температура тела сохранялась в группе сравнения – $37,5 \pm 0,2$ °C, хотя осложнений воспалительного характера зарегистрировано не было.

До операции у больных отмечались явления легкой гипокоагуляции, что свойственно токсическому зубу. Изменений гемостаза в послеоперационном периоде у больных группы сравнения (с использованием промедола) не отмечено, поэтому сдвиги, обнаруженные нами у пациентов 1-й

Таблица 1. Сравнительная оценка анальгетической активности промедола, кеторолака и кетопрофена

Показатель	Значения показателей ($M \pm m$) в группах					
	Группа сравнения (промедол)	1-я группа (кеторолак)	P_1	2-я группа (кетопрофен)	P_1	P_2
ВАШ, мм, после операции	$65,3 \pm 1,2$	$65,9 \pm 1,3$	$> 0,05$	$65,0 \pm 1,5$	$> 0,05$	$> 0,05$
Время наступления анальгезии после 1-го обезболивания, мин	$28,3 \pm 0,7$	$27,8 \pm 1,2$	$> 0,05$	$28,8 \pm 0,9$	$> 0,05$	$> 0,05$
ВАШ, мм, после 1-го обезболивания	$25,3 \pm 0,9$	$24,4 \pm 1,0$	$> 0,05$	$29,2 \pm 1,1$	$< 0,005$	$< 0,005$
Продолжительность 1-го обезболивания, ч	$9,1 \pm 0,5$	$8,1 \pm 0,3$	$> 0,05$	$6,9 \pm 0,2$	$< 0,001$	$< 0,005$
ВАШ, мм, перед 2-м обезболиванием	$65,3 \pm 0,6$	$57,2 \pm 0,7$	$< 0,001$	$60,0 \pm 0,9$	$< 0,001$	$< 0,05$
ВАШ, мм, после 2-го обезболивания	$24,8 \pm 1,0$	$20,0 \pm 0,9$	$< 0,005$	$25,4 \pm 1,0$	$> 0,05$	$< 0,001$
Продолжительность 2-го обезболивания, ч	$8,6 \pm 0,4$	$8,8 \pm 0,4$	$> 0,05$	$7,2 \pm 0,3$	$< 0,05$	$< 0,005$
ВАШ, мм, перед 3-м обезболиванием	$56,6 \pm 1,1$	$50,0 \pm 1,0$	$< 0,01$	$54,2 \pm 0,8$	$> 0,05$	$< 0,005$
ВАШ, мм, после 3-го обезболивания	$19,7 \pm 0,7$	$18,9 \pm 0,7$	$> 0,05$	$21,7 \pm 0,9$	$> 0,5$	$< 0,05$
Продолжительность 3-го обезболивания, ч	$9,2 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,5$	$> 0,05$	$8,3 \pm 0,2$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примечание: P_1 – достоверность разницы показателей с группой сравнения; P_2 – достоверность разницы показателей 1-й и 2-й групп.

Таблица 2. Субъективная оценка анальгезии после 1-го обезболивания пациентами, оперированными по поводу узлового нетоксического зоба

НПВП	Отсутствие боли	Незначительная боль	Умеренная боль	Выраженная боль
Кеторолак, %	6,7	56,6	36,7	–
Кетопрофен, %	3,4	56,6	33,3	6,7

Таблица 3. Субъективная оценка анальгезии после 2-го обезболивания пациентами, оперированными по поводу токсического зоба

НПВП	Отсутствие боли	Незначительная боль	Умеренная боль	Выраженная боль
Кеторолак, %	13,3	60	26,7	–
Кетопрофен, %	6,7	63,3	26,7	3,3

Таблица 4. Изменения показателей гемостаза у больных 1-й группы в раннем послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования									
	Контрольная группа	До операции	1-е сут после операции			3-и сут после операции				
			P_1	P_1	P_2	P_1	P_2	P_3		
АПТВ, с	39,1±0,9	40,9±0,7	>0,05	38,6±0,6	>0,05	>0,05	39,8±0,4	>0,05	>0,05	>0,05
ПТВ, с	14,3±0,7	18,1±0,6	<0,001	16,8±0,7	<0,05	>0,05	17,2±0,6	>0,05	<0,005	>0,05
ТВ, с	15,2±0,5	17,3±0,4	<0,001	16,9±0,5	<0,05	>0,05	16,3±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
РФМК, мг/100 мл	3,0±0,3	–	–	–	–	–	4,6±0,6	<0,05	–	–
ХIIa-зависимый фибринолиз, мин	6,5±0,5	8,2±0,5	<0,05	12,4±0,7	<0,001	<0,001	17,4±0,9	<0,001	<0,001	<0,001
Плазминоген, %	122,1±2,3	117,3±2,2	>0,05	112,5±2,3	<0,005	<0,05	105,0±2,2	<0,001	<0,001	<0,05
Антитромбин III, %	103,1±2,1	104,4±2,1	>0,05	103,2±2,4	>0,05	>0,05	89,4±2,3	<0,001	<0,001	<0,001
Агрегация тромбоцитов, с	16,0±0,6	15,4±0,4	>0,05	14,9±0,6	>0,05	>0,05	14,3±0,6	>0,05	>0,05	>0,05
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	230,3±3,9	232,2±4,1	>0,05	212,4±5,1	<0,05	<0,005	216,8±4,9	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: 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 сут после операции по сравнению с первыми.

Таблица 5. Изменения показателей гемостаза у больных 2-й группы в раннем послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования									
	Контрольная группа	До операции	1-е сут после операции			3-и сут после операции				
			P_1	P_1	P_2	P_1	P_2	P_3		
АПТВ, с	39,1±0,9	41,2±0,8	>0,05	39,6±0,6	>0,05	>0,05	40,2±0,6	>0,05	>0,05	>0,05
ПТВ, с	14,3±0,7	17,4 ±0,6	<0,005	16,3±0,5	<0,05	>0,05	15,6±0,7	>0,05	>0,05	>0,05
ТВ, с	15,2±0,5	15,4±0,7	>0,05	16,9±0,5	>0,05	>0,05	15,5±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
РФМК, мг/100 мл	3,0±0,3	–	–	6,6±0,7	<0,001	–	7,7±0,5	<0,05	–	>0,05
ХIIa-зависимый фибринолиз, мин	6,5±0,5	7,8±0,7	>0,05	15,8±0,5	<0,001	<0,001	26,4±0,6	<0,001	<0,001	<0,001
Плазминоген, %	122,1±2,3	120,3±2,1	>0,05	110,2±2,4	<0,001	<0,001	102,2±2,3	<0,001	<0,001	<0,05
Антитромбин III, %	103,1±2,1	98,2±2,2	>0,05	94,7±2,1	<0,05	>0,05	89,4±2,3	<0,001	<0,001	<0,05
Агрегация тромбоцитов, с	16,0±0,6	15,9±0,5	>0,05	15,5±0,4	>0,05	>0,05	15,4±0,4	>0,05	>0,05	>0,05
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	230,3±3,9	229,3±5,1	>0,05	210,4±4,1	<0,005	<0,005	213,0±4,6	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: 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 сут после операции по сравнению с 1-ми.

и 2-й групп, расценены как прямое влияние НПВП на эту систему (табл. 4 и 5).

В ходе исследования отмечено, что в обеих группах в 1-е сут послеоперационного периода выявлено угнетение XIIa-зависимого фибринолиза, причем его длительность – $12,4 \pm 0,7$ мин в 1-й группе была достоверно меньше, чем во 2-й группе – $15,8 \pm 0,5$ мин ($p < 0,001$). На 3-и сут после операции угнетение XIIa-зависимого фибринолиза у пациентов 1-й и 2-й групп стало еще более выраженным – $17,4 \pm 0,9$ и $26,4 \pm 0,6$ мин соответственно, а достоверная разница между группами сохранялась ($p < 0,001$). При этом отмечалось снижение уровня плазминогена под влиянием НПВП, причем достоверного различия между группами нами не выявлено ($p > 0,05$). Уровень антитромбина III в 1-е сут после операции составил в 1-й группе $103,2 \pm 2,4\%$, а во 2-й группе – $94,7 \pm 2,1\%$, что свидетельствует о достоверно большем ($p < 0,05$) угнетении антитромбина III под влиянием кетопрофена. На 3-и сут уровень антитромбина III снизился еще больше – $96,4 \pm 2,3\%$ в 1-й группе и $89,4 \pm 2,3\%$ – во 2-й группе, а разница между группами сохранилась ($p < 0,05$).

Следовательно, по нашим данным влияние НПВП на систему гемостаза свелось к умеренному угнетению XIIa-зависимого фибринолиза, снижению уровня плазминогена и незначительному истощению антитромбина III, что обусловило формирование ДВС-синдрома. Данное предположение подтвердилось исследованием уровня РФМК. В 1-е сут послеоперационного

периода РФМК выявлены в повышенной концентрации – $6,6 \pm 0,7$ мг/100 мл в группе, получавшей кетопрофен. На 3-и сут после операции повышенный уровень РФМК был обнаружен в обеих группах, причем их концентрация в группе, получавшей кеторолак, – $4,6 \pm 0,7$ мг/100 мл была достоверно ниже, чем в группе кетопрофена – $7,7 \pm 0,5$ мг/100 мл ($p < 0,001$). ДВС-синдром, развившийся у пациентов, получавших НПВП, носил латентное течение и не сопровождался какими-либо клиническими проявлениями.

Изменений параметров агрегации тромбоцитов, индуцированной ристомидином, мы не обнаружили ни на одном этапе исследования.

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что кеторолак в меньшей степени, чем кетопрофен, вызывает нарушения параметров системы гемостаза.

Выводы:

- 1) Послеоперационное обезболивание больных с токсическим зобом кеторолаком и кетопрофеном по своему качеству не уступает промедолу и не сопровождается развитием клинически значимых осложнений, присущих НПВП.
- 2) Кеторолак обеспечивает более быстрое, продолжительное и эффективное обезболивание, чем кетопрофен.
- 3) Кеторолак в меньшей степени, чем кетопрофен, влияет на систему гемостаза.

Литература

1. Джаппуев М. Применение кеторола в послеоперационном периоде у хирургических больных / М. Джаппуев, А. Щеглов, Е. Марашак и др. // Врач. 2008. № 4. С. 15–17.
2. Лебедева Р. Н. Фармакотерапия острой боли. М., 1998. 200 с.
3. Carney D. E. Ketorolac reduces postoperative narcotic requirements // J. Ped. Surg. 2001; 36 (1): 76–79.
4. Forrest J. B. Ketorolac, diclofenac and keto-profen are equally safe for pain relief after major surgery // British J. Anaesthesia. 2002; 88 (2): 227–233.
5. Naidu M. U. 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-oximinoacetic acids // Prostaglandins. 1984; 27 (6): 851–863.
7. Patrocino L. G. A comparative study between ketorolac and ketoprofen in postoperative pain after uvulopalatopharyngoplasty // Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2007; 73: 3.
8. Pernice L. M. Early and late (ten years) experience with circular stapler hemorrhoidectomy // Dis. Colon. Rectum. 2001; 44 (6): 836–841.
9. Sharma S. Incidence of hematoma associated with ketorolac after TRAM flap breast reconstruction // Plast. Reconstr. Surg. 2001; 107: 352–355.