

Применение Кетолонга-Дарница® для послеоперационного обезболивания в оперативной оторинолангологии

В.И.Черний, Е.И.Лысак, А.А.Егоров

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького
(ректор — член-корр. НАМН Украины, профессор Ю.В.Думанский)
Донецк, Украина

В статье изучается эффективность использования препарата Кетолонг-Дарница® для упреждающей и мультимодальной аналгезии (сочетанное применение с наркотическими анальгетиками) в сравнении с непролонгированным кеторолаком при послеоперационном обезболивании пациентов, подвергшихся хирургическому лечению оториноларингологической патологии. В результате исследования доказано, что Кетолонг-Дарница® более эффективен во время обезболивания больных после операций средней и высокой травматичности.

Ключевые слова: Кетолонг-Дарница®, непролонгированный кеторолак, мультимодальная аналгезия, упреждающая аналгезия, оперативная оториноларингология.

Введение

Недавние эпидемиологические исследования выявили парадоксальный факт: качество послеоперационного обезболивания в XXI веке не повышается, а напротив, снижается [1, 2]. Причин этому несколько: превалирование методик анестезии, базирующихся на использовании значительных доз опиоидов короткого и ультракороткого действия (индуцируют развитие вторичной гипералгезии) и мощных ингаляционных анестетиков (создают иллюзию адекватной аналгезии во время операции); отказ от разумных схем мультимодальной аналгезии и принципа «упреждающей аналгезии»; банальное несоблюдение национальных протоколов послеоперационного обезболивания.

В анестезиологии давно укрепился принцип многокомпонентности общей анестезии, то есть достижения всех необходимых ее элементов за счет сочетания различных фармакологических агентов со специфическими свойствами [3].

Концепция мультимодальной аналгезии аналогична концепции многокомпонентной анестезии. Блокирование развития боли возможно при использовании комбинаций различных препаратов, воздействующих на различные участки передачи и формирования болевого импульса [4]. А именно: трансдукцию (активация ноцицепторов в месте первичного поражения), трансмиссию (передача ноцицептивных

импульсов по афферентным аксонам из зоны повреждения в спинной мозг), модуляцию (управление болевыми импульсами в подкорковых структурах ЦНС) и перцепцию (обработка ноцицептивной информации в коре головного мозга, формирование ощущений и эмоционально-аффективных компонентов боли).

Классическая схема мультимодальной аналгезии предусматривает три основных компонента — опиоидные анальгетики, неопиоидные анальгетики (НПВС + парацетамол) и методы регионарной аналгезии [5].

В последние годы значительное внимание уделяется принципу упреждающей аналгезии, согласно которому аналгезия, проводимая до начала действия болевых стимулов, должна быть более эффективной, чем аналгезия с использованием таких же доз тех же препаратов после возникновения боли [6]. Целью различных методик предупреждающей аналгезии является предупреждение центрального сенситизирующего эффекта хирургических процедур за счет ограничения передачи ноцицептивной информации через первичные ноцицептивные афферентные пути. Одним из способов, позволяющих достичь этого, является использование в комплексе предупреждающей аналгезии нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которые воздействуют непосредственно на периферический компонент боли [7].

Препараты, которые мы сегодня относим к группе НПВС, используются в медицине уже более 200 лет. В 1971 г. был открыт основной механизм действия НПВС, связанный с ингибированием активности циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Существуют две основные изоформы (изофермента) ЦОГ, которые ингибируются НПВС [8]: ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной (физиологической) функциональной активности клеток; ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве тканей, ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления, под влиянием провоспалительных цитокинов [9].

Благодаря выраженной анальгезирующей активности кеторолак является препаратом выбора среди других НПВП для купирования боли сильной и средней интенсивности, при хирургических и ортопедических вмешательствах, а также при болевом синдроме в комбустиологии, гепатологии, нефрологии, гинекологии, онкологии, стоматологии и наркологии.

Первой отечественной пролонгированной инъекционной лекарственной формой кеторолака трометамин стал Кетолонг-Дарница®, выпускаемый фармацевтической фирмой «Дарница». Препарат оказывает пролонгированное действие, которое обусловлено использованием высокомолекулярной полимерной основы — поливидона.

При внутримышечном введении препарата Кетолонг-Дарница® происходит медленное распределение активной субстанции между полимерным носителем (поливидоном) и мышечной тканью. Пролонгированная резорбция кеторолака трометамин обеспечивается образованием в ограниченном объеме мышечной ткани трехмерной сетки полимерных цепей, которая ограничивает диффузию активной субстанции в системный кровоток. Благодаря этому Кетолонг-Дарница® при внутримышечном введении обеспечивает продолжительный и стабильный анальгезирующий эффект [10].

Целью исследования было изучить эффективность использования препарата Кетолонг-Дарница® для упреждающей и мультимодальной анальгезии (сочетанное применение с наркотическими анальгетиками), в сравнении с непролонгированным кеторолаком, при обезболивании в послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: открытое, постмаркетинговое, сравнительное, рандомизированное, параллельное исследование на превышающую эффективность схем лечения с использованием препарата по сравнению со стандартной методикой. Исследование выполнено в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины к клиническим испытаниям, на базе отделения оториноларингологии Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО).

Было обследовано 70 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет с различной отоларингологической патологией. После рандомизации с помощью таблицы случайных чисел пациенты были разделены на две группы. 1 группа (45 больных) — Кетолонг-Дарница® 30 мг вводился внутримышечно за 30-40 мин. до оперативного вмешательства; в послеоперационном периоде — препарат Кетолонг-Дарница® вводился внутримышечно через 2-3 часа после окончания оперативного вмешательства. 2 группа (25 больных) — непролонгированный кеторолак за 30-40 мин. до операции внутримышечно 30 мг; в послеоперационном периоде — непролонгированный кеторолак вводился внутримышечно, как правило, через 2-3 ч после окончания оперативного вмешательства.

Сочетанное применение препаратов Кетолонг-Дарница®, непролонгированного кеторолака и наркотических анальгетиков использовалось на протяжении 2-3 суток после оперативного вмешательства.

Внутри каждой из исследуемых групп пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от степени травматичности оперативного вмешательства. К операциям малой степени травматичности (МТ) были отнесены эндоскопические операции на околоносовых пазухах, подслизистая резекция носовой перегородки, тонзиллэктомии. К операциям средней и тяжелой степени травматичности (СТТ) были отнесены открытые операции на околоносовых пазухах (гайморотомия по Денкеру, фронтотомия), экстирпации и резекции гортани.

Соответственно в 1 группе больные распределились следующим образом: 37 пациентов были отнесены в группу операций малой травматичности, 8 пациентов — в группу операций средней степени травматичности. Во 2 группе — 17 пациентов и 8 пациентов соответственно.

На операционном столе производилась премедикация — атропин 0,01 мг/кг и сибазон 0,2 мг/кг внутривенно.

Индукция анестезии осуществлялась введением 40 мг 1% раствора пропофола каждые 10 сек., до наступления хирургической стадии наркоза (1,5–2,5 мг/кг) или тиопенталом натрия (5–8 мг/кг). Миорелаксация обеспечивалась ардуаном 0,06–0,08 мг/кг. После интубации трахеи больные переводились на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Минутный объем дыхания определялся по формуле Т.М.Дарбиняна:

МОД (л/мин.) = масса тела (кг) / 10 + 1, дыхательный объем (ДО) — 7–8 мл/кг.

Для поддержания анестезии пропофол вводился внутривенно шприцевым дозатором из расчета 6–12 мг/кг/час.

Аналгезия обеспечивалась внутривенным фракционным введением фентанила. Индукционная доза — 5 мкг/кг, в течение операции доза фентанила определялась из расчета 2–3 мкг/кг/час. Введение фентанила прекращалось за 30 мин. до окончания оперативного вмешательства. Потенцирование аналгезии проводили ингаляцией закиси азота в смеси с кислородом в соотношении 2:1.

С целью оценки боли использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) и шкалу вербальных оценок (ШВО). Проба ВАШ — это наиболее простая субъективная методика оценки боли. Оценка производилась в баллах или процентах, при этом 0 баллов или 0% означало полное отсутствие болевых ощущений, а 10 баллов или 100% — сильнейшую боль на грани переносимости. Пациенту предлагали сделать на линейке отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между концами линейки «нет болей» и «максимально возможная боль» измеряли в миллиметрах. Преимущества ВАШ: быстрая оценка интенсивности боли; большинство пациентов легко усваивают и правильно используют ВАШ; результаты исследований легко воспроизводимы; адекватная оценка эффекта лечения; шкала удобна для количественной характеристики болевого синдрома в ходе лечения.

Недостатки ВАШ: некоторые пациенты произвольно ставят отметки на шкале, не отражая действительную интенсивность болей; расстояние до сделанной отметки должно быть измерено, что требует времени, возможны также ошибки при измерении; ВАШ трудно объяснить пожилым пациентам, не улавливающим связи между линией и выраженностью боли. Оценка интенсивности боли наиболее проста

и удобна, если пациент сам дифференцирует ощущение боли по 5-балльной шкале вербальных (словесных) оценок (ШВО): 0 — боли нет, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная, 4 — самая сильная боль.

Оценка побочных эффектов медикаментов и методов лечения проводилась по их характеру, выраженности и частоте развития по следующим критериям: гипотония, седация, галлюцинации, общая центральная депрессия, тошнота или рвота, запор, задержка мочи, кожный зуд, аллергические реакции.

Выраженность побочных эффектов медикаментов и методов обезболивания оценивалась следующим образом: 0 — нет побочных эффектов, 1 — слабо выражены, 2 — умеренно выражены, 3 — сильно выражены.

Качество обезболивания также оценивалось по уровню глюкозы венозной крови в раннем послеоперационном периоде. Уровень гликемии исследовали после пробуждения больного и через 60 мин. после первого введения НПВС.

Оценку болевого синдрома по ВАШ и ШВО проводили в одно и то же время (20.00) на протяжении 3 суток.

Статистический анализ данных проводился следующим образом: проверялось соответствие ряда данных нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального закона распределения использовался t-критерий Стьюдента, в случае закона распределения отличного от нормального использовался W-критерий Вилкоксона. Расчеты производились при помощи статистического пакета MedStat [11], различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В I группе в ближайшем послеоперационном периоде при операциях малой травматичности выраженного болевого синдрома не отмечалось. Невыраженный болевой синдром купировался назначением Кетолонга-Дарница® в стандартной дозировке (рис. 1). При операциях средней и тяжелой степени травматичности болевой синдром оценивался пациентами как умеренный. Пациенты этой подгруппы получали комбинированное обезболивание: после окончания операции и полного пробуждения больного пациентам осуществлялось внутримышечное введение Кетолонга-Дарница® 30 мг в/м. На ночь, учитывая травматичность оперативного вмешательства, производилось сочетанное введение Кетолонга-Дарница® 30 мг в/м и промедола 2 мл внутримышечно.

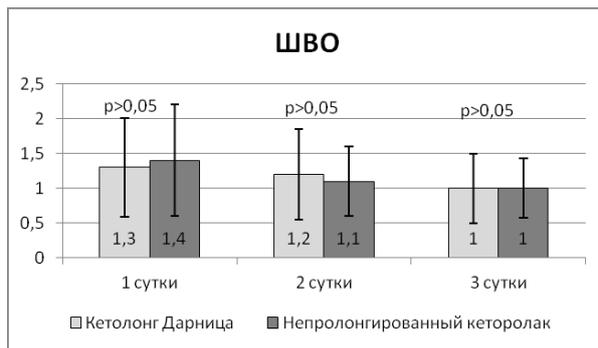
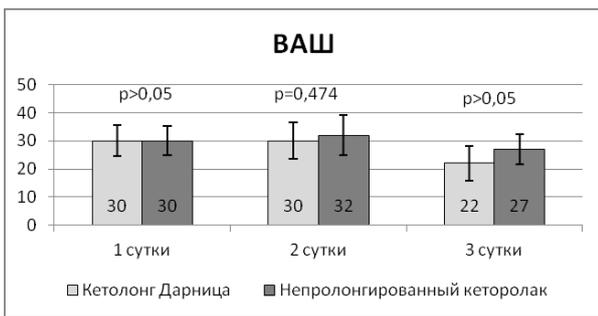


Рис. 1. Сравнение оценки боли по ВАШ и ШВО у пациентов 1 и 2 групп после оториноларингологических операций малой травматичности ($M \pm SD$).

Во 2 группе при операциях малой травматичности болевой синдром оценивался как слабый и умеренный. По ВАШ ($Me \pm m$: $30 \pm 5,1$) и по ШВО ($Me \pm m$: $1 \pm 0,1$). При операциях средней и тяжелой степени травматичности болевой синдром оценивался как умеренный и средней интенсивности. Пациентам этой подгруппы также вводили наркотические анальгетики (промедол 2 мл в/м) и непродлонгированный кеторолак 30 мг в/м на ночь.

При сравнении выраженности послеоперационного болевого синдрома в обеих исследуемых группах при операциях малой степени травматичности статистически значимых отличий выявлено не было (рис. 1).

При сравнении выраженности послеоперационного болевого синдрома в обеих исследуемых группах при операциях средней и тяжелой степени травматичности статистически значимые отличия выявлены на 1-е и 2-е сутки обезболивания по ВАШ и на 2-е и 3-и сутки по ШВО (рис. 2).

При исследовании уровня гликемии были получены следующие показатели: после пробуждения больного $Me \pm m$: $4,5 \pm 0,5$ в 1 группе и $Me \pm m$: $4,8 \pm 0,5$ во 2 группе; через 60 мин. после внутримышечного введения НПВС $M \pm m$:

$4,3 \pm 1,6$ в 1 группе и $M \pm m$: $5,02 \pm 1,8$ во 2 группе. Данные статистически значимо не различались на этапах межгруппового и внутригруппового сравнения.

Переносимость препаратов оценивалась на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

При регистрации побочных реакций и явлений мы пользовались следующей классификацией.

В рамках предрегистрационного клинического исследования нового лекарственного средства (ЛС) или при его изучении по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы препарата точно не установлены, к побочным реакциям следует отнести все отрицательные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы ЛС. Термин «связанные с введением лекарственного препарата» означает, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между ЛС и побочным явлением, т.е. взаимосвязь нельзя исключить.

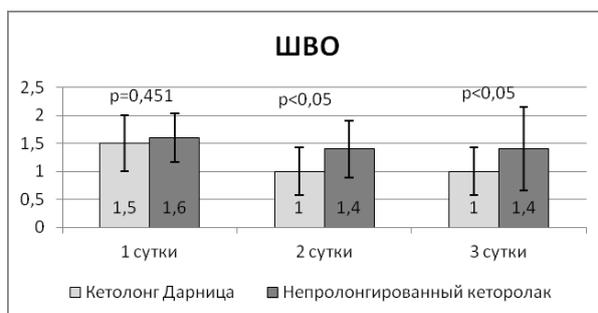
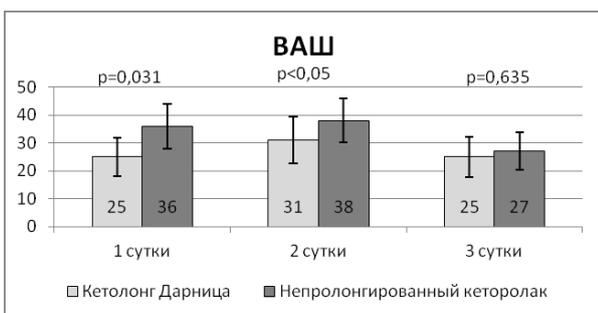


Рис. 2. Сравнение оценки боли по ВАШ и ШВО у пациентов 1 и 2 групп после оториноларингологических операций средней и высокой травматичности ($M \pm SD$).

Таблиця 1

Шкала оценки переносимости исследуемых препаратов больными

Переносимость	Выраженность побочных эффектов	Количество больных	
		1 группа	2 группа
Хорошая	Не отмечаются побочные эффекты	41	22
Удовлетворительная	Побочные эффекты слабо выражены	4	3
Неудовлетворительная	Побочные эффекты умеренно выражены или сильно выражены	-	-

Побочное явление (ПЯ) — любое нежелательное медицинское проявление у исследуемого субъекта, которое не обязательно имеет причинную связь с применением ЛС (изменения лабораторных данных, симптом или заболевание, которые совпадают по времени с применением исследуемого препарата).

Возникновение ПР или ПЯ оценивалось по следующим критериям: наличие и степень выраженности гипотонии, седации, галлюцинаций, общей центральной депрессии, тошноты или рвоты, запора, задержки мочи, кожного зуда, аллергических реакций.

Переносимость исследуемых препаратов приведена в табл. 1.

Полученные результаты вполне согласуются с фармакодинамическими свойствами исследуемых препаратов.

В отчете об исследовании фармакокинетики раствора для инъекций Кетолонг-Дарница® (ГНЦЛС, 1998) приводятся сравнительные данные фармакокинетики непродолжительного и продолжительного (Кетолонг-Дарница®) кеторолаков.

Показано, что фармакокинетика препарата сравнения (непродолжительного кеторолака) характеризуется быстрым всасыванием кеторолака из мышечной ткани в системный кровоток с $T_{max}=0,5$ ч, быстрым снижением его концентрации в плазме в течение первых четырех часов с последующей элиминацией из организма в течение 8-12 часов.

Фармакокинетический профиль продолжительной лекарственной формы — Кетолонг-Дарница® — имеет более сглаженный характер: пиковая концентрация кеторолака в плазме

ниже, чем у препарата сравнения, а стадия элиминации характеризуется более равномерным и длительным выведением действующего вещества из организма, при котором начиная со второго часа на любом временном интервале концентрация кеторолака в плазме существенно выше, чем для формы сравнения. Отсутствие очень высоких пиковых концентраций действующего вещества позволяет предположить лучшую переносимость и эффективность пролонгированной формы сравнительно с непродолжительными инъекционными препаратами кеторолака.

Выводы

1. Анальгетическая эффективность при применении препарата Кетолонг-Дарница® статистически значимо не отличается от непродолжительного кеторолака при использовании этих препаратов в схеме послеоперационного обезболивания после оториноларингологических операций малой степени травматичности.

2. Анальгетическая эффективность при применении препарата Кетолонг-Дарница® статистически значимо отличается от непродолжительного кеторолака при использовании этих препаратов в схеме мультимодального послеоперационного обезболивания после оториноларингологических операций средней и тяжелой степени травматичности как по ВАШ, так и по ШВО, что связано с пролонгированным обезболивающим эффектом препарата Кетолонг-Дарница®.

3. Комбинированное использование препарата Кетолонг-Дарница® с наркотическими анальгетиками существенно снижает выраженность послеоперационного болевого синдрома.

Литература

1. Warfield C. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults / C.Warfield, C.Kahn // *Anesthesiology*. — 1995. — Vol. 83. — P. 1090-1094.
2. Apfelbaum J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged / J.Apfelbaum, C.Chen, S.Mehta // *Anesth Analg*. — 2003. — Vol. 97. — P. 534-540.
3. Осипова Н.А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной аналгезии / Н.А.Осипова // *Анестезиология и реаниматология*. — 1998. — №5. — С. 11-15.
4. Эйткенхед А.Р. Руководство по анестезиологии: В 2 т. / А.Р.Эйткенхед, Г.М.Смит. — М.: Медицина, 1999. — Т.2. — 552 с.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

5. Kehlet H. Surgical stress and postoperative outcome — from here to where? / H.Kehlet / Reg. Anesth. Pain Med. — 2006. — Vol. 31. — P. 47-52.
6. Мячин Р.Б. НПВС в терапии послеоперационной боли / Р.Б.Мячин, В.В.Никола // Анестезиология и реаниматология. — 2002. — №6. — С. 73-77.
7. Осипова Н.А. Механизмы развития и принципы лечения острых и хронических болевых синдромов / Н.А.Осипова / Матер. I съезда анестезиологов юга России. — Ростов-на-Дону, 2001.
8. Грацианский Н.А. Падение рофекоксиба. Последует ли за ним падение всего класса ингибиторов циклооксигеназы-2? / Н.А.Грацианский // Concilium medicum. — 2004. — Т.6, №12.
9. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2, решенные и нерешенные проблемы / Е.Л.Насонов // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — №1. — С. 57-64.
10. Ежедневник АПТЕКА (www.apteka.ua). — 2001. — №12 (283).
11. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е.Лях, В.Г.Гурьянов, В.Н.Хоменко, О.А.Панченко. — Донецк: издатель Папакица Е.К., 2006.

V.I. Chernii, Ye.I. Lysak, A.A. Yegorov. Zastosuvannya Ketolonгу-Dарниця® для операційного знеболення в оперативній оториноларингології. Донецьк, Україна.

Ключові слова: *Кетолонг-Дарниця®*, *непродовгований кеторолак*, *мультимодальна аналгезія*, *попереджувальна аналгезія*, *оперативна оториноларингологія*.

У статті вивчається ефективність використання препарату Кетолонг-Дарниця® для попереджувальної та мультимодальної аналгезії (сполучене застосування з наркотичними аналгетиками) у порівнянні з непродовгованим кеторолаком при післяопераційному знеболюванні пацієнтів, що піддавалися хірургічному лікуванню оториноларингологічної патології. У результаті дослідження доведено, що Кетолонг-Дарниця® більш ефективний під час знеболювання хворих після операцій середньої й високої травматичності.

V.I. Chernii, Ye.I. Lysak, A.A. Yegorov. Using of Ketolong-Darnitsa® for postoperative anaesthesia in operative otorhinolaryngology. Donetsk, Ukraine.

Key words: *Ketolong-Darnitsa®*, *non-prolonged ketorolac*, *multimodal analgesia*, *pre-emptive analgesia*, *operative otorhinolaryngology*.

This article examines the effectiveness of the use of drug Ketolong-Darnitsa® for pre-emptive and multimodal analgesia (combined use of narcotic analgesics), in comparison with non-prolonged ketorolac in postoperative analgesia of patients underwent surgical treatment about otorhinolaryngology pathology. The study proved that Ketolong-Darnitsa® is more efficient during analgesia of patients after operations of medium and high traumatism.

Надійшла до редакції 22.09.2011 р.