

## Сравнение местной инфильтрации теноксикамом и внутривенного введения теноксикама для послеоперационного обезболивания при герниорафии\*

CHIH-FU LIN, KAR-LOK WONG, YING-LUN CHAN, JINN-MING WANG, KUO-HWA WU, TZE-TAUR WEI // Acta Anaesthesiol. Sin. – 1998. – Vol. 36 (1). – P. 23–29.

/Отдел анестезии, отделение урологии Taipei, Мемориальная больница Mackay/

**Проблематика.** Основной жалобой пациентов при герниорафии является послеоперационная боль, особенно интенсивная в первые сутки после операции. Особенности фармакокинетики теноксикама позволяют применять его как средство для местного применения с целью контроля локальной боли. Доза, применяемая для местной инфильтрации, может быть меньше, чем рекомендуемая системная доза, необходимая для достижения общего эффекта. В исследовании определялась эффективность местной инфильтрации теноксикама в предоперационный период при проведении герниорафии на послеоперационную боль.

**Методы исследования.** Шестьдесят пациентов, соответствующих классам I и II по шкале ASA, которым планировалось проведение односторонней герниорафии, были рандомизированы на 4 группы. Группе пациентов 1 (Г1) перед операцией вводили местно 10 мг теноксикама в 10 мл физиологического раствора или дистиллированной воды. В группе пациентов 2 (Г2) и группе 3 (Г3) перед операцией был введен внутривенно раствор теноксикама – 20 мг и 10 мг соответственно. Группа 4 (Г4) – контрольная: пациенты, которым не вводили теноксикама. Показатели боли оценивались через 2, 9 и 24 часа после операции во всех группах. Все пациенты получали общую анестезию по общепринятой методике.

**Результаты.** Показатели боли и количество болеутоляющего препарата, требуемого в Г1 (группа местной инфильтрации), были значительно ниже по сравнению с другими группами. Послеоперационные показатели боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и потребность в дополнительном введении болеутоляющего препарата во всех четырех группах оценивались следующим образом: Г1 < Г2 < Г3 < Г4. Никакого существенного различия показателей между группами Г2, Г3 и Г4 не наблюдалось. Однако показатель боли в Г2 значительно снизился ( $p < 0,05$ ) в послеоперационный период (24 часа) по сравнению с пациентами Г4.

**Выводы.** Проведенная в предоперационный период местная инфильтрация теноксикама может значительно снизить послеоперационный показатель боли в наиболее болезненный период – в течение 24 часов после проведения герниорафии.

**Ключевые слова:** герниорафия, боль, послеоперационный период, анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, теноксикам

С целью достижения максимального обезболивающего эффекта и обеспечения ранней мобилизации после операции проводилось введение местноанестезирующих средств и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) различными путями. Однако местноанестезирующие средства обладают коротким периодом действия и не обеспечивают обезболивающий эффект в течение первых суток после операции. В связи с этим возникает необходимость применения пероральных анальгетиков с длительным периодом действия, что обеспечит стабильное облегчение боли в течение первых 24 часов после операции.

Обычно использование НПВП для системного введения в послеоперационный период приводит к появлению побочных эффектов в виде симптомов гастро-, нефротоксичности [8, 9], вплоть до развития острой почечной недостаточности (ОПН) [11], угнетению репаративных процессов в послеоперационный период [10] и т.д. Местное применение обезболивающего препарата позволяет снизить общую дозу, таким образом – уменьшить системные побочные действия.

Был проведен ряд исследований по применению НПВП в послеоперационном контроле боли, используя различные пути местного введения, такие как местная инфильтрация [12–15],

внутривенный региональный путь [16, 17], внутрисуставная инъекция [18, 19]. Среди НПВП есть препараты, обладающие коротким периодом полувыведения – диклофенак (1 час), средним – кеторолак (5 часов) и длинным – теноксикам (60 часов) [20].

**Целью** данного исследования было определение результата местного применения НПВП (теноксикама) в течение суток после герниорафии.

### Материалы и методы исследования

В исследовании принимало участие 60 пациентов (по шкале ASA классы 1 и 2), которым планировалось проведение односторонней герниорафии. Среди пациентов групп наблюдения не было существенного различия по демографическим показателям (таблица).

**Таблица.** Распределение пациентов по полу, возрасту, антропометрическим данным

| Пациенты       | Группы наблюдения |           |           |           |
|----------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
|                | Г1                | Г2        | Г3        | Г4        |
| Количество     | 15                | 15        | 15        | 15        |
| Пол (м/ж)      | 13:2              | 12:3      | 14:1      | 13:2      |
| Возраст, годы  | 51,2±18,7         | 47,0±17,6 | 45,0±19,6 | 50,6±18,9 |
| Масса тела, кг | 57,6±9,28         | 61,1±8,3  | 58,3±8,5  | 59,6±9,3  |

\*Адаптировано редакцией журнала «Ліки України» по материалам, предоставленным компанией Асфарма.

Все пациенты были рандомизированы двойным слепым методом в одну из четырех групп: пациентам группы Г1 проводилась местная инфильтрация теноксикама в предоперационный период; пациентам группы Г2 вводили перед операцией теноксикам 20 мг внутривенно; пациентам группы Г3 вводили внутривенно 10 мг теноксикама перед операцией; пациенты группы Г4 составляли контрольную группу и теноксикам не получали.

Всем пациентам проводилась общая анестезия по общепринятой методике.

Интенсивность послеоперационной боли определялась через 2, 9, и 24 часа, в состоянии покоя и при движении (переход из положения лежа на спине в сидящее положение) с помощью визуальной линейной аналоговой шкалы (ВАШ). Шкала представляет собой горизонтальную линию с делениями (цена деления – 10 см), на одном конце которой отмечено «отсутствие боли», на другом – «очень сильная боль». Пациентов попросили обозначить интенсивность боли, отмечая точку на линии шкалы. Показатели боли измерялись на расстоянии от нуля до отмеченной точки. Показатель  $p < 0,05$  расценивался как статистически достоверный.

## Результаты и их обсуждение

Все шестьдесят пациентов завершили исследование согласно протоколу.

НПВП оказывают болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, что позволяет применять их для дополнительного обезболивания в послеоперационный период. Применяемый препарат теноксикам – НПВП группы оксикамов, по фармакокинетическим параметрам отличается от других НПВП. Особенностью теноксикама является длительный период полувыведения – 60–80 часов (в среднем 75 часов) и кратность применения – 1 раз в сутки [23]. Низкая липофильность оксикамов, высокая степень ионизации и связывания с белками крови (до 99%) значительно ограничивают их распределение в тканях; теноксикам обладает меньшим объемом распределения – 9,6 л (7,5–11,5 л) и низким полным плазменным клиренсом 0,106 л/ч (0,079–0,142 л/ч) после перорального и внутривенного применения [24].

Вследствие ограниченного распределения теноксикама в тканях при системном применении прямая инъекция в целевую область оказывается очень эффективной и оказывает более выраженный анальгезирующий эффект.

Проведенное исследование позволило оценить анальгезирующую эффективность теноксикама, введенного путем местной инфильтрации в предоперационный период.

При сравнении обезболивающего эффекта теноксикама, применяемого для местной инфильтрации с его внутривенным введением, выявлено, что и показатели послеоперационной боли по ВАШ, и потребность в дополнительном введении анальгетиков были наиболее низкими в Г1 (группа местной инфильтрации). Последовательное ранжирование было следующим: Г1 < Г2 < Г3 < Г4. В группе Г1 показатели боли по ВАШ и потребность в болеутоляющем были значительно ниже по сравнению с пациентами группы Г3 ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), Г4 ( $p > 0,001$  и  $p < 0,01$ ). Количество пациентов, требующих дополнительного применения анальгети-

ков в послеоперационный период, в Г1 было значительно меньше, чем в Г4 (контрольная группа).

Хотя показатели боли в Г2 (группа в/в 20 мг), Г3 и Г4 значительно не отличались, у пациентов в Г2 они были значительно ниже в течение суток после операции, особенно по сравнению с пациентами в Г4 (контрольная группа).

Среди пациентов Г3 и Г4 не выявлено существенных различий. Хотя показатели боли по ВАШ у пациентов Г1 были значительно ниже, чем у пациентов Г2, существенных различий в необходимости дополнительного введения анальгетиков не было.

## Выводы

Проведенная в предоперационный период местная инфильтрация теноксикама может значительно снизить послеоперационный показатель боли в течение 24 часов после проведения герниорафии, согласно оценке исследуемых пациентов.

Эффективность местного введения 10 мг теноксикама в предоперационный период превосходит таковую при внутривенном введении 20 мг или 10 мг теноксикама, также введенных перед операцией с целью послеоперационного контроля боли при герниорафии. Различий в эффективности послеоперационного обезболивания по шкале ВАШ в группах внутривенного введения 20 мг и 10 мг теноксикама выявлено не было.

## Литература

- Langer J.C., Shandling B., Rosenberg M. Intraoperative bupivacaine during outpatient hernia repair in children: A randomized double blind trial // Br J. Pediatr. Surg. – 1987. – Vol. 22. – P. 267–270.
- Reid M.F., Harris R., Phillips P.D., et al. Day-case hemiotomy in children: A comparison of ilioinguinal nerve block and wound infiltration for postoperative analgesia // Analgesia. – 1987. – Vol. 42. – P. 658–661.
- McLoughlin J., Kelley C.J. Study of the effectiveness of bupivacaine infiltration of the ilioinguinal nerve at the time of hernia repair for post-operative pain relief // Br J. Clin. Pract. – 1989. – Vol. 43. – P. 281–283.
- Spittal M.J., Hunter S.J. A comparison of bupivacaine instillation and inguinal field block for control of pain after hemiorrhaphy // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1992. – Vol. 74. – P. 85–88.
- Thomas D.F.M., Lambert W.G., Williams K.L. The direct perfusion of surgical wounds with local anaesthetic solution: An approach to postoperative pain // Ann. R. Coll. Surg. Eng. – 1983. – Vol. 65. – P. 226–229.
- Hashemi K., Middleton M.D. Subcutaneous bupivacaine for postoperative analgesia after hemiorrhaphy // Ann. R. Coll. Surg. Eng. – 1983. – Vol. 65. – P. 38–39.
- Fell D., Derrington M.C., Taylor E., Wandless J.G. Paediatric postoperative analgesia: A comparison between caudal block and wound infiltration of local anaesthetic // Anaesthesia. – 1988. – Vol. 43. – P. 107–110.
- Conrad K.A., Fagan T.C., Mackie M.J., Mayshar P.V. Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers // Clin. Pharmacol. Therap. – 1988. – Vol. 43. – P. 542–546.
- Power I., Chambers W.A., Greer I.A. et al. Platelet function after intramuscular diclofenac // Anaesthesia. – 1990. – Vol. 45. – P. 916–919.
- Sousa J.B., Soares E.G., Aprilli F. Effects of diclofenac sodium on intestinal anastomotic healing: Experimental study on the small intestine of rabbits // Dis. Colon. Rectum. – 1991. – Vol. 34. – P. 613–617.
- Perazella M.A., Buller G.K. NSAID nephrotoxicity revisited: Acute renal failure due to parenteral ketorolac // South Med. J. – 1993. – Vol. 86. – P. 1421–1424.
- Mikkelsen S.S., Knudsen K.E., Kristensen B.B. et al. Comparison of tenoxicam by intramuscular injection or wound infiltration for analgesia after inguinal herniorrhaphy // Anesth. Analg. – 1996. – Vol. 83. – P. 1239–1243.
- Knudsen K.E., Brofeldt S., Mikkelsen S. et al. Peritonsillar infiltration with low-dose tenoxicam after tonsillectomy // Br. J. Anaesth. – 1995. – Vol. 75. – P. 286–288.
- Ben-David B., Katz E., Gaitini L., Goldik Z. Comparison of i.m. and local infiltration of ketorolac with and without local anaesthetic // Br. J. Anaesth. – 1995. – Vol. 75. – P. 409–412.

15. Smith A.J., Eggers K.A., Stacey M.R.W. Topical ibuprofen for skin analgesia prior to venepuncture // *Anaesthesia*. – 1996. – Vol. 51. – P. 495–497.
16. Jones N.C., Pugh S.C. The addition of tenoxicam to prilocain for required anesthesia // *Anaesthesia*. – 1996. – Vol. 51. – P. 446–448.
17. Reuben S.S., Steinberg R.B., Kreitzer J.M., Duprat K.M. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and ketorolac // *Anesth. and Analg.* – 1995. – Vol. 81. – P. 110–113.
18. Papathanassiou N.P. Intra-articular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint // *J. Int. Med. Res.* – 1994. – Vol. 22. – P. 332–337.
19. Reuben S.S., Connelly N.R. Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac (comments) // *Anesth. and Analg.* – 1995. – Vol. 80. – P. 1154–1157.
20. Mather L.E. Do the pharmacodynamics of the NSAIDs suggest a role in the management of postoperative pain? // *Drugs*. – 1992. – Vol. 44 (Suppl. 5). – P. 1–13.
21. Merry A.F., Wardall G.J., Cameron R.J. et al. Prospective, controlled, double-blind study of i.v. tenoxicam for analgesia after thoracotomy // *Br. J. Anaesth.* – 1992. – Vol. 69. – P. 92–94.
22. Fellizar L.A., Disangcopan A.M., Simon E.M. et al. Efficacy of a single intravenous 20mg. dose of tenoxicam for control of post-operative pain. – 7<sup>th</sup> Aiplar Congress Rheumatol., 1992. – 22 p.
23. Olkkola K.T., Brunetto A.V., Mattila M.J. Pharmacokinetics of oxamicam nonsteroidal anti-inflammatory agents // *Clin. Pharmacokinetics*. – 1994. – P. 107–120.
24. Nilsen og. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam // *Clin. Pharmacokinetics*. – 1994. – Vol. 26. – P. 16–43.
25. Bird H.A., Allen J.G., Dixon J.S., Wright V. A pharmacokinetic comparison of tenoxicam in plasma and synovial fluid // *Dr. J. Rheumatol.* – 1985. – Vol. 24. – P. 351–356.
26. Day R.O., Williams K.M., Graham S., Handel M. The pharmacokinetics of total and unbound concentrations of tenoxicam in synovial fluid and plasma // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol. 34. – P. 751–760.
27. Hinderling P.H., Hartmann D., Crevoiseir C. et al. Integrated plasma and synovial fluid pharmacokinetics of tenoxicam in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Factors determining the synovial fluid /plasma distribution ratio // *Therap. Drug Monitor.* – 1988. – Vol. 10. – P. 250–260.
28. Yadgaard S., Holst P., Bjerre-Jepsen K. et al. Subcutaneously versus subfascially administered lidocaine in pain treatment after inguinal hemiotomy // *Anesth. Analg.* – 1994. – Vol. 79. – P. 324–327.
29. Jeunet F., Enz W., Guentert T. Tenoxicam used as a parenteral formulation for acute pain in rheumatic conditions // *Scand. J. of Rheumatology*. – 1989. – Suppl. 80. – P. 59–61.
30. Vischer T.L. Efficacy and tolerability of tenoxicam – an over view // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* – 1987. – Vol. 9. – P. 51–57.
31. Heintz R.C., Guentert T.W., Enrico J.F. et al. Pharmacokinetics of tenoxicam in healthy human volunteers // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* – 1984. – Vol. 7. – P. 33–34.
32. Walker J.S. NSAIDs: an update on their analgesic effects // *Clin. Exp. Physiol. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 855–860.
33. Heintz R.C., Ducarre J.M., Blouin R.A., Guengi A. Influence of oral dose escalation on the pharmacokinetics of tenoxicam [Tilcotil] in healthy male subjects // *Litera Rheumatol.* – 1988. – Vol. 10. – P. 9–15.
34. Lavy G. Correlation between drug concentration and drug response in msn: Pharmacokinetic consideration // *Proceedings 5th Int Congress Pharmacol.* – 1973. – Vol. 3. – P. 34–55.
35. Roelose J.A., Van-der-bul P., Joubert J.J. An open comparative study of the analgesic effects of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery // *Anaesth. Pain Control. Dent.* – 1993. – Vol. 2. – P. 217–222.