

Ефективность диклофенака в обезболивании после гинекологических операций на малом тазу: сравнительное исследование

Ведение послеоперационной боли является неотъемлемой составляющей современной хирургической практики. Гинекологические операции на органах малого таза, как правило, вызывают умеренную или интенсивную послеоперационную боль [1]. Для обезболивания применяются различные аналгетические препараты, обладающие разными механизмами действия. Во всем мире предпочтение отдается неопиоидным аналгетикам, поскольку они лишены побочных эффектов опиоидов и, соответственно, не требуют интенсивного послеоперационного мониторинга. Комбинирование аналгетиков разных классов может обеспечить аддитивный обезболивающий эффект по сравнению с использованием одного препарата.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как диклофенак, реализуют свое действие через подавление синтеза простагландинов путем ингибиции фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа примерно в равной степени [2], в то время как эффекты парацетамола *in vivo* схожи с таковыми селективных ингибиторов ЦОГ-2 [3]. Диклофенак, вводимый в виде внутримышечной (в/м) инъекции, обладает высокой эффективностью в послеоперационном обезболивании даже при больших хирургических вмешательствах [4, 5]. Парацетамол для внутривенного (в/в) введения – более новый препарат, приобретающий популярность для уменьшения острой послеоперационной боли [6]. В последние годы наблюдается тенденция к комбинированию различных НПВП с парацетамолом в ведении острой послеоперационной боли [7, 8], однако терапевтическая польза такого подхода остается неоднозначной [9, 10]. Принимая во внимание то, что комбинация диклофенака и парацетамола ранее не изучалась, целью настоящего исследования было сравнить аналгетические эффекты диклофенака, парацетамола и их комбинации у пациенток, подвергающихся гинекологическим операциям на малом тазу, и на основании полученных результатов сформировать стратегии ведения послеоперационной боли с использованием неопиоидных аналгетиков.

Материалы и методы

Настоящее проспективное рандомизированное двойное слепое клиническое испытание проводилось в Институте последипломного медицинского образования и научных исследований (IPGMR) и было одобрено локальным этическим комитетом.

После получения информированного согласия 90 женщин (I или II физиологическая группа по классификации Американского общества анестезиологов – ASA; возраст от 20 до 50 лет; вес 40–70 кг; рост 152–182 см; без значимых системных заболеваний), которым планировалась тотальная абдоминальная гистерэктомия с двусторонней сальпингоовариэктомией или без нее (предполагаемая продолжительность операции >1 ч, но <2 ч, под общим наркозом), рандомизировали в три группы. Критериями исключения были аллергия на исследуемый препарат в анамнезе или наличие других противопоказаний. Пациенток, находившихся под общим наркозом >2 ч, также исключали. Исследование проводилось с 1 июня 2012 г. по 31 мая 2013 г.

Группа Д получала диклофенак 75 мг/3 мл в/м в ягодичную область, группа П – парацетамол 1 г/100 мл в/в на протяжении 15 мин, группа ДП – оба препарата после начала хирургического вмешательства и затем через 8 и 16 ч.

Больных наблюдали в течение 24 ч после операции. Пациентки и наблюдавшие их врачи не имели доступа к информации о том, какой препарат назначается. Интенсивность боли оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 2; 4; 6; 12; 18 и 24 ч после хирургического вмешательства. Также регистрировали пульс, артериальное давление, сатурацию кислородом, диурез и побочные эффекты. Если пациентка сообщала о боли интенсивностью >3 баллов по ВАШ, назначался трамадол 100 мг в/в. Больных, нуждавшихся в трамадоле за 2 ч до операции, из исследования исключали. Необходимость в дополнительном обезболивании оценивали во всех трех группах через 2; 4; 6; 12; 18 и 24 ч от начала хирургического вмешательства.

Аnestезию осуществляли по стандартной методике в соответствии с локальным протоколом. В качестве премедикации пациентки получали ранитидин 50 мг в/в, фентанил 2 мкг/кг в/в и гликопирролат 0,2 мкг в/в; наркоз индуцировали пропофолом 2 мг/кг и рокурионием 0,9 мг/кг. После прямой ларингоскопии и эндотрахеальной интубации анестезию поддерживали изоферулоном 0,5–1,5% в сочетании с оксидом азота и кислородом в соотношении 5:3. Введение рокуриония 0,2 мг/кг повторяли при необходимости на основании данных нейромышечного мониторинга. Решение о повторном введении фентанила принимал анестезиолог, учитывая вариабельную продолжительность действия препарата (30–45 мин). За исключением фентанила, другие длительно действующие аналгетики (как опиоидные, так и неопиоидные) не использовались. Мышечную релаксацию нормализовали путем введения неостигмина 0,05 мг/кг и гликопирролата 0,2 мг/1 мг неостигмина. В конце операции и затем каждые 8 ч на протяжении послеоперационного периода пациенткам вводили ондансетрон 4 мг.

Первичной конечной точкой была потребность в дополнительной аналгезии трамадолом в течение 24 ч. Вторичные конечные точки включали оценку по ВАШ до назначения дополнительной аналгезии, время до первого требования дополнительной аналгезии, оценку по шкале удовлетворенности пациентом (PSC) до назначения дополнительной аналгезии и неблагоприятные

события. ВАШ представляла собой шкалу от 0 до 10, дополнительный аналгетик назначали при оценке >3 баллов. Удовлетворенность пациента оценивали от 0 до 3 баллов (0 – низкая, 3 – очень высокая) [11].

Статистический анализ

На основании стандартного отклонения предполагаемой разницы между группами 0,6 (по данным предыдущих исследований) при статистической силе 80% и ошибке I типа (α) <5% рассчитали необходимый размер выборки – по 34 пациентки в каждой группе. В целом исследование успешно завершили 30 больных в каждой группе. Для анализа использовали тест χ^2 , точный тест Фишера и дисперсионный анализ

(ANOVA). Разницу считали статистически значимой при $p<0,05$. Расчеты проводили на программном обеспечении PASW[®] SPSS Statistics for Windows (версия 18.0.0) и GraphPad Prism[®] InStat (версия 5.0).

Результаты

Всего в исследование включили 102 пациентки, в окончательный анализ вошли 90 участниц. 12 женщин были исключены из-за нарушений протокола исследования.

По характеристикам, включая возраст, рост, вес и длительность операции, пациентки трех групп не отличались (табл. 1).

Исследуемые препараты назначали в начале операции и затем через 8 и 16 ч. Оценки по ВАШ и PSC определили послеоперационно через 2; 4; 6; 12; 18 и 25 ч в каждой из трех групп (табл. 2) и сравнили с помощью анализа ANOVA. PSC проанализировали у всех 30 больных в каждой группе, в то время как ВАШ – только у пациентов, не получавших дополнительной аналгезии, поскольку применение трамадола могло искажить оценку по ВАШ (табл. 2).

В группе П средняя потребность в трамадоле на протяжении 24 ч составила $56,67 \pm 62,60$ мг. В группах Д и ПД этот показатель значительно снижался до $20,0 \pm 40,68$ мг (табл. 1), при этом в группе ПД потребность в трамадоле не уменьшалась по сравнению с группой Д. Пациентов, запрашивавших дополнительное обезболивание, было значительно больше в группе П по сравнению с группами Д и ПД (в обоих случаях $p=0,016$).

Таблица 1. Характеристики пациентов, длительность операции, суммарная потребность в трамадоле и процент больных, нуждавшихся в трамадоле, в трех группах терапии

	Группа П (n=30)	Группа Д (n=30)	Группа ПД (n=30)
Возраст, лет	$40,27 \pm 4,394$	$40,37 \pm 4,351$	$40,20 \pm 4,715$
Рост, см	$159,5 \pm 9,6$	$158,9 \pm 8,7$	$160,1 \pm 9,8$
Вес, кг	$55,20 \pm 5,095$	$55,30 \pm 5,227$	$54,80 \pm 5,610$
Длительность операции, мин	$104,23 \pm 6,574$	$104,33 \pm 7,545$	$102,50 \pm 7,075$
Суммарная потребность в трамадоле, мг	$56,67 \pm 62,606$	$20,00 \pm 40,684^*$	$20,00 \pm 40,684^{**}$
Пациенты, нуждавшиеся в трамадоле, n (%)	15 (50)	6 (20)***	6 (20)****

* $p=0,014$ (группы Д vs П); ** $p=0,014$ (группы ПД vs П); *** $p=0,016$ (группы Д vs П); **** $p=0,016$ (группы ПД vs Д).

Таблица 2. Оценки ВАШ и PSC через 2; 4; 6; 12; 18 и 24 ч после операции

	Группа П	Группа Д	Группа ПД
PSC 2 ч	$1,80 \pm 0,764$ (n=26)	$2,27 \pm 0,604$ (n=26)*	$2,11 \pm 0,577$ (n=27)
PSC 4 ч	$2,00 \pm 0,791$ (n=18)	$2,04 \pm 0,624$ (n=24)	$2,13 \pm 0,680$ (n=24)
PSC 6 ч	$1,71 \pm 0,686$ (n=18)	$1,71 \pm 0,550$ (n=24)	$1,83 \pm 0,565$ (n=24)
PSC 12 ч	$1,56 \pm 0,629$ (n=17)	$1,58 \pm 0,504$ (n=24)	$1,75 \pm 0,608$ (n=24)
PSC 18 ч	$1,53 \pm 0,640$ (n=16)	$1,46 \pm 0,509$ (n=24)	$1,58 \pm 0,504$ (n=24)
PSC 24 ч	$1,53 \pm 0,640$ (n=15)	$1,46 \pm 0,509$ (n=24)	$1,58 \pm 0,504$ (n=24)
VAШ 2 ч	$1,08 \pm 1,129$ (n=26)	$0,88 \pm 0,909$ (n=26)	$1,15 \pm 0,989$ (n=27)
VAШ 4 ч	$0,94 \pm 0,725$ (n=18)	$0,38 \pm 0,576$ (n=24)**	$0,54 \pm 0,588$ (n=24)***
VAШ 6 ч	$1,33 \pm 0,767$ (n=18)	$0,50 \pm 0,590$ (n=24)****	$0,63 \pm 0,576$ (n=24) *
VAШ 12 ч	$0,76 \pm 0,831$ (n=17)	$0,42 \pm 0,504$ (n=24) #	$0,38 \pm 0,495$ (n=24) ##
VAШ 18 ч	$0,63 \pm 0,885$ (n=16)	$0,50 \pm 0,511$ (n=24)	$0,42 \pm 0,504$ (n=24)
VAШ 24 ч	$0,93 \pm 0,704$ (n=15)	$0,54 \pm 0,658$ (n=24) #####	$0,38 \pm 0,576$ (n=24) §

* $p=0,018$ (группы Д vs П); ** $p=0,003$ (группы Д vs П); *** $p=0,045$ (группы ПД vs П); **** $p=0,003$ (группы Д vs П); # $p=0,001$ (группы ПД vs П); ## $p=0,049$ (группы Д vs П); ## $p=0,048$ (группы ПД vs П); ##### $p=0,048$ (группы Д vs П); § $p=0,01$ (группы Д vs П).

Показатели PSC до назначення дополнительной аналгезии представлены в таблице 2; значимые различия между группами отсутствовали.

Интенсивность боли, оцениваемая по ВАШ, была значительно ниже в группах Д и ПД по сравнению с группой П с 4-го по 12-й час после завершения операции. При этом группы Д и ПД между собой не различались (табл. 2).

Анализ ANOVA, основанный на суммарной потребности в трамадоле, процента пациентов, нуждавшихся в дополнительной аналгезии (трамадоле), и оценке по ВАШ через 24 ч после операции, показал, что в группах Д и ПД обезболивающий эффект был выражен сильнее, чем в группе П ($p=0,014$) (рис.).

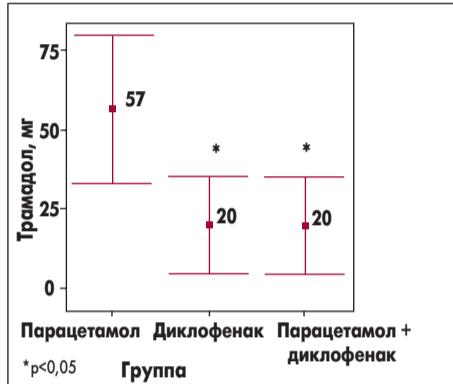


Рис. Потрібність в допоміжній аналгезії (трамадол) в групах П, Д і ПД

Побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и аллергический бронхоспазм, наблюдались у очень небольшого количества пациентов (3,33%), получавших исследуемые препараты. По частоте легких побочных эффектов группы терапии не различались. Ни одного случая тяжелых побочных реакций на исследуемые препараты не зарегистрировано.

Обсуждение

Применение неопиоидных аналгетиков в послеоперационной аналгезии является стандартной практикой во всем мире, поскольку при этом снижается частота опиоид-индуцированных побочных эффектов [12, 13]. Комбинация двух неопиоидных аналгетиков может обеспечивать дополнительную пользу при условии достижения аддитивного эффекта. Настоящее исследование было выполнено с целью сравнения эффективности таких препаратов в послеоперационной аналгезии. Несколько известно авторам, это первое исследование, в котором сравнивались парацетамол в/в, диклофенак в/м и их комбинация.

Механизм действия диклофенака не ограничивается блокадой ЦОГ и включает также ингибирование тромбоксан-простаноидных рецепторов (что влияет на высвобождение и захват арахидоновой кислоты), ингибирование липоксигеназы и активацию антиноцицептивного сигнального пути оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата [2]. Действие парацетамола, в свою очередь, опосредуется ингибированием ЦОГ-2-зависимых сигнальных путей, функционирующих с медленной скоростью. Парацетамол проявляет центральный аналгетический эффект благодаря активации нисходящих серотонинергических сигнальных путей, однако его основное действие заключается в ингибировании синтеза простагландинов [3].

В настоящем исследовании в группах диклофенака и комбинации парацетамола и диклофенака потребность в дополнительном обезболивании трамадолом была значительно ниже по сравнению

с группой парацетамола. В то же время комбинированная терапия не превосходила диклофенак, следовательно, комбинация парацетамола и диклофенака не обеспечивает дополнительных преимуществ в послеоперационной аналгезии. По вторичным конечным точкам группы в целом не различались.

Hynes и соавт. в исследовании с участием 120 пациентов, подвергшихся тотальному эндопротезированию коленного сустава, сравнивали 2 дозы пропарапацетамола 1 г в/в и диклофенака 75 мг в/м и не выявили существенных различий на протяжении 10 ч наблюдения [15]. Tuzuneg и соавт. изучали эффекты парацетамола 1 мг в/в, диклофенака 75 мг в/м и лорноксикама 8 мг в/в у 60 пациентов, подвергшихся хирургическому удалению третьего моляра; как показали результаты, оценки боли в трех группах были сопоставимы [16]. В исследовании Oncul и соавт. 30 пациентов после бимаксиллярной остеотомии получали парацетамол 1 г в/в или диклофенак 75 мг в/м; интенсивность послеоперационной боли была сравнимой в обеих группах [17]. В исследовании Munishanker и соавт. 78 пациенток, подвергшихся плановому кесареву сечению под спинальной анестезией, получали перорально парацетамол, диклофенак или их комбинацию; при необходимости мог назначаться морфин. Потребность в последнем в группе комбинированной терапии была на 38% ниже по сравнению с группой парацетамола [18]. Hyllested и соавт. в обзорной статье указывают на необходимость дальнейших исследований, чтобы окончательно установить, обеспечивает ли добавление парацетамола к НПВП дополнительную пользу без повышения частоты побочных эффектов [19]. В настоящем исследовании с участием пациенток, подвергшихся гинекологическим хирургическим вмешательствам на малом тазу, диклофенак для в/м введения значительно превосходил парацетамол для в/в введения в отношении опиоидсберегающего эффекта: трамадол в качестве дополнительного аналгетика требовался 50% больных группы парацетамола и 20% пациенток группы диклофенака.

Таким образом, диклофенак для в/м введения может считаться неопиоидным аналгетиком выбора при отсутствии абсолютных противопоказаний для его назначения. Комбинирование парацетамола и диклофенака не рекомендуется вследствие потенциального повышения частоты побочных эффектов и стоимости терапии при отсутствии дополнительной терапевтической пользы.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациенток, подвергшихся гинекологическим хирургическим вмешательствам на малом тазу, диклофенак для в/м введения в отношении обезболивания и опиоидсберегающего эффекта значительно эффективнее парацетамола для в/в введения, при этом комбинация парацетамола и диклофенака не обеспечивает дополнительной пользы по сравнению с диклофенаком в монотерапии.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Pal A., Biswas J., Mukhopadhyay P. et al. Diclofenac is more effective for post-operative analgesia in patients undergoing lower abdominal gynecological surgeries: A comparative study. Anesth Essays Res. 2014 May-Aug; 8 (2): 192-196.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАН України»
- Б.М. Венціківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАН України»
- Ф.С. Глумчар**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- I.I. Горчинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри паліативної та хоспітної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Ю.В. Давидова**, д.м.н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАН України»
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканів МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАН України»
- I.M. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини пракці НАН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України
- Медична газета «Здоров'я України».**
Тематичний номер «Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
- Видавництво – ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
- ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова
ШЕФ-РЕДАКТОР Олена Терещенко
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР Станіслава Шапошнікова
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Антон Вовчек
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Ірина Сандул
Анна Аксіонова
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТИ І ДИЗАЙНУ Інна Мартиненко
ДИЗАЙНЕРИ Олена Дудко
Максим Маліков
Ірина Лесько
Наталія Дехтар
Олександр Воробйов
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семенова
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова
Інна Головко
Зоя Маймексл
Миррослава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Іванін Крайчев
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха
- Свідоцтво КВ № 17674-6524Р від 04.04.2011 р.
Передплатний індекс 89326
- Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
- Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
- Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
- Адреса для листів:**
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
- Контактні телефони:
Редакція 521-86-98, 521-86-97
Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
- Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Авантаж-Прим», м. Київ-35, вул. Сурікова, 3/3.
- Підписано до друку 03.07.2015 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.