

Борисова Л.В., Преображенская Е.В., Любимов Е.А.,
Белова Н.В., Дидиченко С.Н.

УДК 616.728.3-008.64-089:
DOI 10.25694/URMJ.2019.02.30

Оценка эффективности обезболивающего действия селективных и неселективных блокаторов циклооксигеназ в составе мультимодальной анальгезии после эндопротезирования коленного сустава

ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары

Borisova L.V., Preobrazhenskaya E.V., Lyubimov E.A., Didichenko S.N., Belova N.V.

Evaluation of the effectiveness of the analgesic effect of selective and non-selective cyclooxygenase blockers in the composition of multimodal analgesia after knee joint endoprosthesis replacement

Резюме

Цель работы - сравнение эффективности обезболивания при использовании высокоспецифичного блокатора ЦОГ-2 целекоксиба и неспецифичного блокатора циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 лорноксикама в составе мультимодальной анальгезии у пациентов после первичного эндопротезирования коленного сустава. Материалом послужили случаи протезирования коленных суставов (N=196) с использованием мультимодальной анальгезии; в зависимости от типа обезболивания, в соответствии с разработанной схемой фармакотерапии, пациенты разделены на две группы: I - получающие целекоксиб (n=98) и II - лорноксикам (n=98). Методами оценки эффективности обезболивания являлись визуально-аналоговая шкала (ВАШ), шкала оценки функции коленного сустава KSS до операции и на 5 сутки после неё; анализ особенностей ранней вертикализации, потребности пациента в дополнительном обезболивании после операции; рассчитаны затраты на медикаментозную терапию. Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и средней длительности госпитализации. Оценка болевого синдрома по шкале ВАШ показала более высокую эффективность купирования болевого синдрома на 1 и 5 сутки во II группе ($4,1 \pm 0,1$ против $3,5 \pm 0,1$ и $1,9 \pm 0,04$ против $1,6 \pm 0,1$ балла соответственно) ($p \leq 0,05$). Оценка функциональной активности протезированного коленного сустава по шкале KSS не выявила различий между группами. Особенности ранней вертикализации в 1 сутки после операции: в I группе - более высокий процент слабости в ногах (79,6%) и тошноты (70,4%), во II - выше процент головокружения (15,3%) и нарушений гемодинамики (6,1% случаев). Затраты на обеспечение базовой обезболивающей терапии в I группе в 2,4 раза превысили показатель II группы, при равных затратах на дополнительное обезбоживание растворами парацетамола и наркотических анальгетиков. Выводы. Лорноксикам в составе мультимодальной анальгезии показал более высокую эффективность купирования болевого синдрома при низкой стоимости курсового лечения по сравнению с целекоксибом.

Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава, обезболивание, целекоксиб, лорноксикам

Summary

The purpose of the work is to compare the effectiveness of anesthesia with the use of a highly specific blocker COX-2 and a dedicated cyclo-oxygenase blocker COX-1 and COX-2 lornoxicam as part of multimodal analgesia in patients after primary knee replacement. The material was the cases of knee prosthesis (N=196) using multimodal analgesia; patients were divided into two groups, depending on the type of anesthesia, in accordance with the developed scheme of pharmacotherapy: I - receiving celecoxib (n=98) and II - lornoxicam (n=98). Methods for evaluating the effectiveness of anesthesia were the visual analogue scale (VAS), the KSS knee joint function evaluation scale before surgery and on the 5th day after it; analysis of the features of early verticalization, the patient's need for additional pain relief after surgery; costs of drug therapy are calculated. Results. Patients of both groups were comparable in age and average duration of hospitalization. The pain syndrome assessment on the VAS scale showed a higher efficacy of pain relief on days 1 and 5 in group II (4.1 ± 0.1 versus 3.5 ± 0.1 and 1.9 ± 0.04 versus

1.6 ± 0.1 points respectively) ($p \leq 0.05$). Evaluation of the functional activity of the prosthetic knee joint on the KSS scale did not reveal any differences between the groups. Of the features of early verticalization on the first day after surgery, a higher percentage of weakness in the legs (79.6%) and nausea (70.4%) was noted in group I, and a higher percentage of dizziness (15.3%) and hemodynamic disorders (6.1% of cases). The cost of providing basic pain therapy in group I was 2.4 times higher than in group II, with the same costs for additional anesthesia with solutions of paracetamol and narcotic analgesics. Conclusions. As part of multimodal analgesia, Lornoxicam showed a higher efficacy in relieving pain syndrome at a low cost of a course of treatment compared with celecoxib.

Keywords: knee arthroplasty, analgesia, celecoxib, lornoxicam

Введение

Одной из важных и актуальных как в нашей стране, так и за рубежом проблем раннего послеоперационного периода является лечение послеоперационной боли. По данным зарубежных авторов в XXI в., от болевого синдрома средней интенсивности в послеоперационном периоде страдают 26,4-33% пациентов, выраженная интенсивность боли наблюдалась в 8,4-13,4% случаев [1]. В регистре Германии по интенсивности боли в первые сутки после операции ортопедия и травматология занимает 2-е место после акушерства и гинекологии, а протезирование коленного сустава - 53 место в рейтинге болезненных операций с оценкой боли по шкале ВАШ [2].

Неконтролируемая послеоперационная боль не только доставляет дискомфорт пациенту, ограничивая подвижность и снижая качество жизни, но и приводит к удлинению периода реабилитации и госпитализации, более позднему восстановлению функции легких, желудочно-кишечного тракта, стабилизации метаболизма, что в итоге может послужить причиной развития послеоперационных осложнений.

В качестве анальгетиков в раннем послеоперационном периоде при артрозе коленного сустава могут быть использованы следующие группы медикаментов: парацетамол (анальгетик-антипиретик), нестероидные противовоспалительные препараты, опиоидные анальгетики; глюкокортикоиды, местные анестетики.

Особая роль в лечении послеоперационной боли отводится мультимодальной аналгезии, которая сочетает в себе назначение двух и более анальгетиков или методов обезболевания с разными механизмами действия, что позволяет достичь максимально эффективной аналгезии.

Практика использования опиатов и опиоидов «по требованию» уже давно дискредитировала себя, т.к. концентрация препарата в плазме колеблется от неэффективной, субанальгетической, до пиковой, вызывающей депрессию дыхания и кровообращения [3].

Анальгетики, применяемые в послеоперационном периоде, не должны обладать депрессивным действием на сердечно-сосудистую, дыхательную, центральную нервную систему и другие органы. Для реализации этой задачи служат различные препараты, особое внимание среди которых в последнее время уделяется нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Эту группу следует рассматривать как одно из наиболее перспективных и действенных патогенетических средств защиты периферических ноцицепторов. Механизм действия этих препаратов связан с ингибированием синтеза

простагландинов, сенсibiliзирующих периферические болевые рецепторы [4].

С внедрением в клиническую практику селективных ингибиторов циклооксигеназы второго типа (ЦОГ-2) были связаны большие ожидания. В настоящее время используют высокоспецифичные ингибиторы ЦОГ-2 целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб, а также преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 мелоксикам и нимесулид. Исходя из особенностей механизма их действия, селективные ингибиторы ЦОГ-2 должны иметь целый ряд преимуществ перед остальными НСПВП. Имея хороший анальгетический потенциал, они не подавляют физиологическую продукцию простагландинов тканями, тем самым имея сниженный ulcerогенный эффект, минимальный нефротоксический эффект и отсутствие влияния на тромбоцитарное звено гомеостаза [5].

Цель исследования. Сравнение эффективности обезболевания при использовании высокоспецифичного блокатора ЦОГ-2 целекоксиба и неспецифичного блокатора циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 лорноксикама в составе мультимодальной аналгезии у пациентов после первичного эндопротезирования коленного сустава.

Материалы и методы

В условиях ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары) изучены случаи послеоперационного обезболевания у пациентов с гонартрозом, которым во втором полугодии 2018 года было проведено первичное эндопротезирование коленных суставов ($n=196$). Оперативное вмешательство выполнялось под спинальной анестезией. Критерием исключения являлось наличие известной гиперчувствительности к исследуемым препаратам. Исследуемые пациенты были разделены на две группы: I – опытная (пациенты, получающие целекоксиб, $n=98$), II – контрольная (пациенты, получающие лорноксикам, $n=98$). Обе исследуемые группы пациентов (опытная и контрольная) получали фармакотерапию по разработанной схеме мультимодального обезболевания (таблица 1).

Инфильтрация мягких тканей проводилась 0,2% раствором ропивокаина в объеме 100-120 мл, который вводился в два этапа в 6 точек вкола: первый – перед цементированием (4 точки обезболевания задней стенки капсулы коленного сустава), второй – после цементирования (2 точки – в переднюю стенку капсулы).

Для объективизации степени болевых ощущений и контроля эффективности обезболевания в динамике

Таблица 1. Схема мультимодального медикаментозного обезболивания

	I группа	II группа
Накануне оперативного вмешательства	Табл. Целекоксиб, 200 мг - 1 табл. внутрь в 19.00	Табл. Лорноксикам, 8 мг - 1 табл. внутрь в 19.00
В день операции	Табл. Целекоксиб, 200 мг - 1 табл. внутрь в 7.00 Табл. Парацетамол, 500 мг - 2 табл. внутрь за 2,5 часа до операции	Табл. Лорноксикам, 8 мг - 1 табл. внутрь в 7.00 Табл. Парацетамол, 500 мг - 2 табл. внутрь за 2,5 часа до операции
После операции (с момента операции до 24 часов после операции):	Р-р Парацетамола, 100 мг - в/в капельно, через 6 часов после первого приема, далее - до 4 раз в сутки Табл. Целекоксиб, 200 мг - 1 табл. внутрь, через 12 часов после первой дозы Табл. Феназепам, 1 мг - 1 табл. внутрь в 22.00	Р-р Парацетамола, 100 мг - в/в капельно, через 6 часов после первого приема, далее - до 4 раз в сутки Табл. Лорноксикам, 8 мг - 1 табл. внутрь, через 12 часов после первой дозы Табл. Феназепам, 1 мг - 1 табл. внутрь в 22.00
Со 2-го дня после оперативного вмешательства	Табл. Парацетамол, 500 мг - по 2 табл. 4 раза в сутки, в течение всего срока госпитализации Табл. Целекоксиб, 200 мг - по 1 табл. 2 раза в сутки, в 7.00 и 19.00, в течение всего срока госпитализации	Табл. Парацетамол, 500 мг - по 2 табл. 4 раза в сутки, в течение всего срока госпитализации Табл. Лорноксикам, 8 мг - по 1 табл. 2 раза в сутки, в 7.00 и 19.00, в течение всего срока госпитализации

использовали оценку интенсивности боли при помощи 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) при активизации (в баллах, на 1 и 5 сутки после операции).

Оценка функции коленного сустава проводилась по шкале KSS (коленная шкала и функциональная) до операции и на 5 сутки после неё.

Ранний послеоперационный период оценивался с учетом особенностей вертикализации на основании следующих критериев: без особенностей, слабость в ногах, головокружение, гемодинамические реакции (гипотония/гипертония), тошнота.

Анализировалась потребность пациентов после операции в дополнительном обезболивании с уточнением вида лекарственного препарата и подсчетом суммарной дозы препарата по каждому пациенту. Использовались растворы для инъекций трамадола (одна доза – 100 мг), тримеперидина (промедола) (одна доза - 20 мг), парацетамола (одна доза – 1000 мг), морфина (одна доза – 10 мг).

Расчет экономической эффективности обезболивания в каждой группе проводился по принципу суммирования затрат на медикаментозную терапию с учетом потребности в дополнительном обезболивании. За единицу затрат взята стоимость одной дозы препарата, рассчитанная, исходя из стоимости одной упаковки препарата. Стоимость 1 таблетки целекоксиба на момент проведения исследования составила 38,33 руб., 1 таблетки лорноксикама - 16,32 руб. Базовый курс обезболивающей терапии в обеих группах включал по 2 таблетки в сутки. Курсовые затраты на 1 пациента (руб.) рассчитывались по формуле:

$$\Sigma = 2 * P * D,$$

где P - стоимость 1 таблетки, руб., D - средняя длительность госпитализации, дни.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета анализа данных программного комплекса «Microsoft EXCELL 2010». Характер вариабельности данных подчинялся законам нормаль-

ного распределения, что позволило отражать результаты в виде средней арифметической (M) и средней ошибки среднего значения (m). Для оценки достоверности различий средних значений в группах использовали t-критерий Стьюдента, разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту (I группа - $65,1 \pm 0,7$ года, II группа - $63,1 \pm 0,7$ года) и средней длительности госпитализации (I группа - $7,3 \pm 0,1$, II - $7,1 \pm 0,1$ дня). Оценка болевого синдрома по шкале ВАШ показала достоверные различия в степени его выраженности в группах: более высокая эффективность в купировании болевого синдрома на 1 сутки отмечена во II группе ($4,1 \pm 0,1$ против $3,5 \pm 0,1$ балла в I группе). Данная тенденция сохранялась и на 5 сутки ($1,9 \pm 0,04$ балла и $1,6 \pm 0,1$ балла соответственно) ($*p \leq 0,05$). Оценка функциональной активности протезированного сустава по шкале KSS не выявила различий между группами исследования (таблица 2).

Из особенностей ранней вертикализации в первые сутки после операции обращает на себя внимание более высокий процент возникновения слабости в ногах и тошноты в I группе (слабость в ногах возникла у 79,6% пациентов, тошнота – в 70,4%). Возникновение головокружения и неустойчивой гемодинамики заметно выше во II группе (головокружение - в 15,3%, нарушение гемодинамики – в 6,1% случаев) (таблица 3).

Оценка экономической эффективности применения обоих препаратов показала, что затраты на обеспечение базовой обезболивающей терапии в I группе составили $\Sigma = 2 * 38,33 * 7,3 = 559,6$ руб., во II группе - $\Sigma = 2 * 16,32 * 7,1 = 231,7$ руб., различаясь в 2,4 раза. Курсовая потребность в дополнительном обезболивании растворами парацетамола и наркотических анальгетиков (трамадол, промедол, морфин) в обеих группах (таблица 4) статистически не различалась, тем самым, не повлияв на общие затраты по обезболиванию.

Таблица 2. Выраженность болевого синдрома и функциональная активность протезированного сустава на фоне обезболивания

ВАШ, баллы		I группа (целекоксиб)		II группа (лорноксикам)	
1 сутки		4,1±0,1*		3,5±0,1*	
5 сутки		1,9±0,04*		1,6±0,1*	
KSS, баллы	Коленная	До операции		29,2±1,4	
		5 сутки		49,7±2,0	
	Функциональная	До операции		42,7±1,0	
		5 сутки		36,3±1,8	

* $p \leq 0,05$

Таблица 3. Ранняя вертикализация в первые сутки

	Слабость в ногах, %		Головокружение, %		Гипотензия/гипертензия, %		Тошнота, %	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
I группа	79,6	20,4	10,2	89,8	1,0	99	70,4	29,6
II группа	21,4	78,6	15,3	84,7	6,1	93,9	11,2	88,8

Таблица 4. Курсовая потребность в дополнительном обезболивании в послеоперационном периоде

Медикаменты/курсовая доза	I группа (целекоксиб), мг	II группа (лорноксикам), мг
Раствор трамадола	1117,8±40,3	1225,5±97,6
Раствор промедола	25,0±2,4	25,0±3,5
Раствор парацетамола	2862,4±219,5	2881,0±92,8
Раствор морфина	13,0±1,5	10,4±0,4

* $p \leq 0,05$

Заключение

Затраты на курсовое использование целекоксиба более чем в 2 раза превышают затраты на использование лорноксикама при одинаковой потребности в дополнительном обезболивании. Учитывая преимущества в виде 1) более эффективного купирования болевого синдрома (шкала ВАШ) и 2) низкой стоимости курсового лечения (экономический эффект) при равных значениях прочих исследуемых показателей в группах сравнения (лорноксикам/целекоксиб), применение лорноксикама является более целесообразным по сравнению с целекоксибом. ■

Борисова Л.В. - врач клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования»

Минздрава России (г. Чебоксары). **Преображенская Е.В.** – начальник научного отдела, врач-методист ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). **Любимов Е.А.** – заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). **Белова Н.В.** – заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). **Дидиченко С.Н.** – врач-терапевт ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). Автор, ответственный за ведение переписки: Борисова Людмила Валентиновна, Тел.+7 (8352) 70-60-70, доб.1506 E-mail: borisova-80@mail.ru

Литература:

1. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезбоживания. Региональная анестезия и лечение острой боли 2015; №2. Том IX: 29-39.
2. Gerbeshagen H., Aduckathil S., Van Wijck A., Peelen L., Kalkman S., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology* 2013; 118: 934-944.
3. Есин Р.Г, Палехов А.В, Введенская Е.С., Исагулян Э.Д, Горобец Е.А., Есин О.Р. Общая альгология: базовые принципы лечения боли - Казань: изд-во Казан.ун-та, 1026.-160.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» 2013г. [<http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/>], дата обращения 07.02.2019.
5. Бадюкин В.В. Европейские рекомендации (ESCEO) 2014 г. по лечению больных остеоартрозом. *РМЖ* 2014; №30: 2149.