

УДК 616.366-089.87:616-089.168-009.624

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ФОРМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

В.А. БОРОВИКОВ, А.К. КОЛУМБАЕВА, М.С. СУЛЕЙМЕНОВА, А.А. ЕЛТАЕВА, А.К. КОНКАЕВ  
АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан



Боровиков В.А.

Целью исследования была оценка и сравнение эффективности и безопасности применения препаратов интрафен (ибупрофен) и апотель (парацетамол) в послеоперационном периоде у пациентов после лапароскопической холецистэктомии.

Было проведено контролируемое проспективное исследование анальгезии после лапароскопической холецистэктомии. Пациенты (n=53) были случайно разделены на две группы. В испытуемой группе был использован препарат ибупрофен, в контрольной группе – парацетамол. Послеоперационную анальгезию оценивали с использованием шкалы эффективности и безопасности ESS (Efficacy and Side Scale) и цифровой рейтинговой шкалы NRS (Numeric Rating Scale) при движении и в состоянии покоя. Различий в потреблении опиоидов и средней продолжительности пребывания пациентов в стационаре зарегистрировано не было. Дополнительное применение ненаркотических анальгетиков было значительно больше у пациентов с введением ибупрофена (p=0,02).

**Ключевые слова:** ибупрофен, парацетамол, послеоперационная боль, лапароскопическая холецистэктомия.

**Для цитирования:** Боровиков В.А., Колумбаева А.К., Сулейменова М.С., Елтаева А.А., Конкаев А.К. Эффективность и безопасность применения внутривенных форм нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении боли у пациентов после лапароскопической холецистэктомии // Медицина (Алматы). – 2018. - №4(190). – С. 27-31

### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

#### КӨКТАМЫРҒА ЕГІЛЕТІН СТЕРОИДТЫ ЕМЕС ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ЛАПАРОСКОПТЫ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ ОПЕРАЦИЯСЫНАН КЕЙІНГІ АУЫРСЫНУДЫ ЕМДЕУДЕ ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІ

В.А. БОРОВИКОВ, А.К. КОЛУМБАЕВА, М.С. СУЛЕЙМЕНОВА, А.А. ЕЛТАЕВА, А.К. ҚОҢҚАЕВ  
«Астана Медицина Университеті» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы

Зерттеу мақсаты, интрафен (ибупрофен) және апотель (парацетамол) препараттарының лапароскоптық холецистэктомия операциясынан кейінгі кезеңде қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігін зерделеу болып табылады.

Лапароскопты холецистэктомиядан кейінгі анальгезия бақыламалы проспективті түрде зерттелді. Пациенттер (n=53) кездейсоқ екі топқа бөлінді. Зерттеу тобында ибупрофен, бақылау тобында парацетамол қолданылды. Операциядан кейінгі анальгезия ESS (Efficacy and Side Scale) тиімділік пен қауіпсіздік шкаласын және NRS (Numeric Rating Scale) сандық рейтингтік шкаласын тыныштық және қозғалыс кезінде анықтау арқылы бағаланды. Опиоидтарды тұтыну және пациенттердің емханада болу ұзақтығы бойынша топтар арасында айырмашылық болған жоқ. Опиоид емес анальгетиктерді қосымша қолдану ибупрофен тобында анағұрлым жоғары болды (p=0,02).

**Негізгі сөздер:** ибупрофен, парацетамол, операциядан кейінгі ауырсыну, лапароскопты холецистэктомия.

### S U M M A R Y

#### EFFICIENCY AND SAFETY IN USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENT'S PAIN AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

VA BOROVIKOV, AK KOLUMBAEVA, MS SULEIMENOVA, AA YELTAEVA, AK KONKAEV  
JSC "Medical University of Astana", Astana c., Republic of Kazakhstan

The goal of research was to make assessment and comparison of the use of intrafen (ibuprofen) and apotel (paracetamol) during patient's post-surgical period after laparoscopic cholecystectomy. Supervised prospective research of analgesia was conducted after laparoscopic cholecystectomy. The patient were ad hoc divided into two groups. The test group was medicated with ibuprofen, supervised group with ibuprofen, supervised group with paracetamol. Post-surgical analgesia was assessed by using Efficacy and Numeric Rating Scale in motion and in resting condition. Differences in the use of opioids and patients with average length of stay were not recorded. The patients who injected ibuprofen were rather more with extra use of non-opioid analgesics.

**Keywords:** ibuprofen, paracetamol, postoperative pain, laparoscopic cholecystectomy.

**Контакты:** Боровиков В. А., резидент кафедры анестезиологии и реаниматологии АО «Медицинский университет Астаны», г. Астана, ул. Бейбітшілік, 49а, индекс 010000. E-mail: bwa\_6969@mail.ru

**Contacts:** Borovikov V.A., Resident of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of JSC "Medical University of Astana", Astana c., str. Beibitshilik 49a, index 010000. E-mail: bwa\_6969@mail.ru

Поступила: 03.03.2018

**For reference:** Borovikov VA, Kolumbaeva AK, Suleimenov MS, Eltaeva AA, Konkav AK. Efficiency and safety in use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of patient's pain after laparoscopic cholecystectomy. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190):27-31 (In Russ.)

**Н**а сегодняшний день качество послеоперационного обезболивания остается все еще низким. M. Sommer и соавторы (2008) при обследовании 1490 пациентов установили, что 26% пациента испытывали боль средней интенсивности и 15% сильную послеоперационную боль в покое [1]. Исследование, проведенное в Германии, включавшее 2252 пациентов, показало, что средняя максимальная интенсивность боли по ВАШ достигала 5 баллов, и этот факт был связан с неудовлетворительным послеоперационным обезболиванием (Maier C. et al., 2010) [2]. Так же исследовали эффективность послеоперационного обезболивания у 100 000 пациентов, где было выявлено, что 30% пациентов испытывали тошноту, у 20% была зарегистрирована рвота и у 24% пациентов отмечался чрезмерный седативный эффект (Dolin SJ et al., 2002) [3]. В исследовании, проведенном в Норвегии, включавшем 12900 пациентов, было отмечено, что у 20% пациентов после хирургических операций развивалась хроническая послеоперационная боль (Johansen A. et al., 2012) [4].

По данным мета-анализа D. Fletcher, V. Martinez (2014), случаи опиоид-индуцированной гипералгезии были зарегистрированы у пациентов, получавших ремифентанил во время анестезии, в то же время авторы отмечали, что было мало данных для заключения каких-либо выводов по другим опиоидам [5].

Для улучшения результатов лечения послеоперационной боли необходимо совершенствование методов оценки боли и возможных побочных эффектов применяемых препаратов, также оптимизация принципов послеоперационного обезболивания позволит улучшить исходы заболевания и сократить время пребывания больного в стационаре.

**Цель исследования** - сравнить эффективность и безопасность применения препаратов интрафен (ибупрофен) и апотель (парацетамол) в послеоперационном периоде у пациентов после лапароскопической холецистэктомии в условиях мультимодальной комбинированной анестезии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После утверждения Этического комитета 53 пациента были включены в проспективное контролируемое исследование. Перед оперативным вмешательством у всех испытуемых были взяты письменные согласия на исследование. Критериями включения были: возраст от 18 до 65 лет, плановое оперативное вмешательство - лапароскопическая

холецистэктомия, наркозно-операционный риск по ASA не более III. Критерии исключения: невозможность контакта в связи с психическими заболеваниями, угнетением сознания, ИМТ более 34, наркотическая и алкогольная зависимость, анамнез применения любых анальгетиков за 48 часов до операции, за исключением премедикации, аллергия на НПВС в анамнезе, сахарный диабет. Пациенты были случайно разделены на две группы. В обеих группах применялся один и тот же протокол анестезии, все операции выполнялись в условиях лапароскопии. Операции в основной и контрольной группах проводились в условиях мультимодальной комбинированной анестезии (внутривенная индукция, поддержание анестезии ингаляционными анестетиками (изофлюран). В премедикации использовали диазепам в дозе по 10 мг, в/м вечером и за 30 минут до операции. На индукцию вводились пропофол 2 мг/кг, фентанил 0,005% – 2,0 мл, рокурония бромид 0,6 мг/кг. После интубации трахеи анестезия проводилась изофлюраном 1,5-2,5 об% и фентанилом 50 мкг/час.

Для послеоперационного обезболивания в первой группе (n=30) интрафен (МНН ибупрофен) вводился внутривенно, в течение 30 мин, в дозировке 800 мг (8 мл), растворенный в 200 мл физиологического раствора. Во второй группе (n=23) использовали апотель (МНН парацетамол) также внутривенно, в течение 30 минут, в дозировке 1000 мг (6,7 мл), разведенный в 200 мл физиологического раствора. Послеоперационную анальгезию оценивали с использованием шкалы эффективности и безопасности ESS (Efficacy and Side Scale) и цифровой рейтинговой шкалы NRS (Numeric Rating Scale) при активных движениях и в состоянии покоя [6, 7, 8]. Ежечасно, в течение первых 6 часов и в последующем, через каждые 6 часов, проводилась оценка по шкале ESS. Показатель в 10 баллов и выше является показанием для консультации больного врачом-анестезиологом. По шкале NRS при болях 4-5 баллов вводился трамадол 100 мг, внутримышечно, 6-10 баллов – промедол 20 мг, внутримышечно.

Для выполнения статистического анализа использовались программы Microsoft EXCEL (Windows 7) и BIOSTAT.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы по возрасту, полу, ИМТ, ASA и другим характеристикам были сопоставимы (табл.1).

Таблица 1 - Общая характеристика исследуемых пациентов

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=23)	p
Возраст	46,83±12,16	45,17±8,45	0,593
ИМТ	27,09±3,95	27,41±2,91	0,75
Пол (М/Ж)	8/22	12/11	0,107
ASA (II/III)	14/16	11/12	0,846
Продолжительность пребывания в стационаре	5,33±0,92	5,04±0,82	0,239

Интенсивность послеоперационной боли оценивалась с помощью шкалы NRS ежедневно, в течение первых 6 часов и в последующем, через каждые 6 часов. В группах отмечались значимые изменения по потребности в дополнительном обезболивании в раннем послеоперационном периоде. В обеих группах послеоперационное обезбоживание проводилось при предъявлении пациентом жалоб на боль и предполагало использование дополнительных анальгетиков: кетонал 5% - 2,0 в/м, диклофенак 2,6% - 3,0 в/м, трамадол 5% - 2,0 в/м, промедол 2% - 1,0 в/м.

Был проведен анализ исследований и получены следующие результаты. В первой группе двое пациентов нуждались в назначении опиоидных анальгетиков, также в этой же группе отмечалось достоверное увеличение дополнительного потребления ненаркотических анальгетиков ( $p < 0,02$ ), что обусловлено более выраженным анальгетическим эффектом парацетамола по сравнению с ибупрофеном (рис. 1, 2).

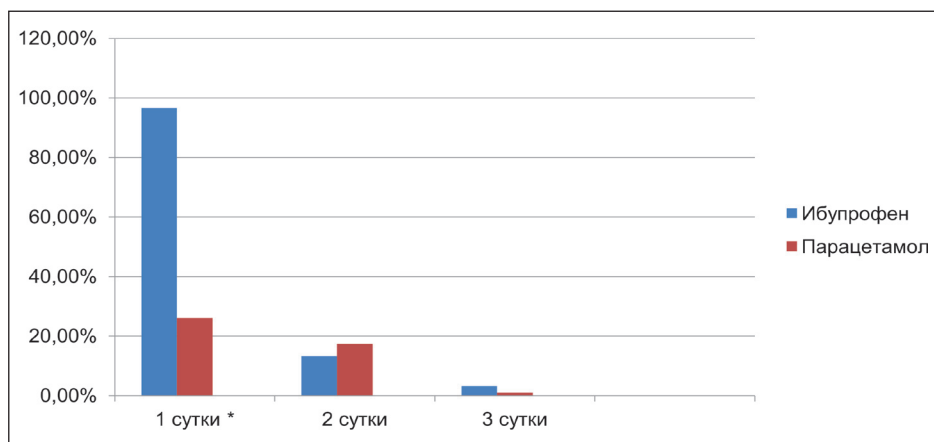


Рисунок 1 - Сравнительная оценка дополнительного потребления ненаркотических анальгетиков в обеих группах

Примечание: \* - достоверные различия между группами ( $p < 0,02$ ).

Данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что у пациентов первой группы болевой синдром был интенсивнее. В частности это проявлялось высокой суточной потребностью в ненаркотических анальгетиках и, как следствие, более высоким процентом пациентов, не удовлетворенных качеством послеоперационного обезбоживания.

По данным на рисунке 2 в первый послеоперационный час всем пациентам требовался непрерывный мониторинг жизненно важных функций и, соответственно, дальнейшее наблюдение в палате интенсивной терапии. В дальнейшем баллы по шкале ESS в обеих группах снижались, как и число пациентов, требующих неотложную консультацию врача-анестезиолога.

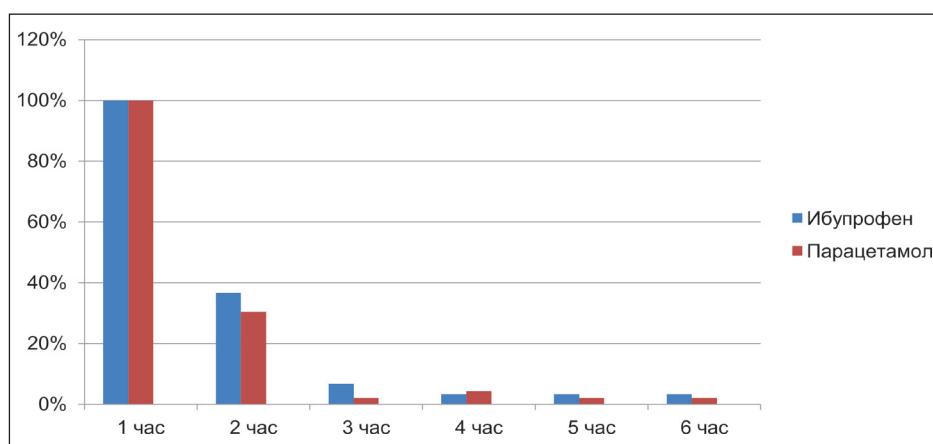


Рисунок 2 - Сравнительная оценка по шкале ESS (>10 баллов) у пациентов в испытываемой и контрольной группах в первые 6 часов в раннем послеоперационном периоде

Были обнаружены статистически значимые различия по шкале NRS (в покое) у пациентов на 3 послеоперационный час (табл. 2). В первой группе было большее количество пациентов, предъявляющие жалобы на «сильную» и «умеренную» боль, что отразилось большей потребностью в ненаркотических анальгетиках и опиоидах.

По шкале NRS (в движении) у пациентов статистически значимых различий не обнаружено (табл. 3).

Частота побочных эффектов в виде тошноты, кожного зуда в первой группе составила 17%, во второй группе - 4,3% ( $p < 0,3$ ), в связи с чем у данных пациентов были отменены исследуемые препараты.

В литературных данных имеется ряд исследований, изучающие эффективность ибупрофена в сравнении с плацебо. К примеру, по данным рандомизированного контролируемого исследования O. Ahiskalioglu et al. (2017) при оценке эффективности после однократного предоперационного введения ибупрофена (400

мг), у пациентов после лапароскопической холецистэктомии было выявлено снижение общего послеоперационного потребления опиоидов (фентанила) в первые сутки на 45%, по сравнению с группой контроля, где вводилось плацебо [9]. Отличием их исследования являлось то, что использовалась опиоидная пациент-контролируемая анальгезия фентанилом, без применения других каких-либо анальгетиков. Более раннее исследование, проведенное S. Southworth et al. (2009), включавшее 406 пациентов, показало, что послеоперационное обезбоживание ибупрофеном в дозировке 800 мг значительно снижало потребление морфина в сравнении с группой, получившей ибупрофен 400 мг, и группой плацебо ( $p = 0,030$ ) [10]. Суммируя вышеизложенные исследования, можно констати-

Таблица 2 - NRS (в покое)

		1 час	2 час	3 час	4 час	5 час	6 час
0 баллов	1 группа	30	0	0*	1	2	15
	2 группа	23	4	8*	6	6	6
1-3	1 группа	0	30	28	28	27	14
	2 группа	0	19	15	17	17	16
4-5	1 группа	0	0	2	1	0	1
	2 группа	0	0	0	0	0	1
6-10	1 группа	0	0	0	0	1	0
	2 группа	0	0	0	0	0	0

Примечание: 1 группа – испытуемая (ибупрофен)

2 группа – контрольная (парацетамол)

\*- есть различия между испытуемой и контрольными группами

Таблица 3 - NRS (в движении)

		1 час	2 час	3 час	4 час	5 час	6 час
0	1 группа	30	0	0	0	0	2
	2 группа	23	2	1	1	2	3
1-3	1 группа	0	30	28	29	29	27
	2 группа	0	16	22	22	21	18
4-5	1 группа	0	0	1	1	1	1
	2 группа	0	3	0	0	0	2
6-10	1 группа	0	0	1	0	0	0
	2 группа	0	2	0	0	0	0

Примечание: 1 группа – испытуемая (ибупрофен)

2 группа – контрольная ( парацетамол)

ровать, что интенсивность боли у пациентов, дополнительно получавшие ибупрофен, была менее выражена, чем в группе плацебо, тем самым показана его эффективность.

В исследовании Y. Tunali et al. (2013) после операции на поясничном отделе позвоночника было показано, что обезболивающий эффект парацетамола был ниже, чем в группе декскетпрофена (p=0,01) [11].

Суммируя результаты исследования и литературные данные, можно сделать вывод о том, что оба препарата могут быть рекомендованы для послеоперационного обезболивания в зависимости от клинической ситуации.

### ВЫВОДЫ

1. Между группами не было статистически значимой разницы в потреблении опиоидов, частоте побочных эффектов, длительности пребывания в стационаре.

2. В послеоперационном периоде на протяжении первых суток отмечалось достоверное увеличение дополнительного потребления ненаркотических анальгетиков в группе ибупрофена.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Sommer M., de Rijke J.M., van Kleef M. et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients // Eur J Anaesthesiol. – 2008. – Vol. 25, No. 4. – P. 267-274. DOI:10.1017/S0265021507003031

3. Были обнаружены существенные различия у исследуемых по интенсивности боли в покое на 3-й послеоперационный час: в группе с применением ибупрофена было больше пациентов с интенсивностью боли более 3-х баллов.

4. Ибупрофен и парацетамол могут быть применены для послеоперационного обезболивания после лапароскопической холецистэктомии с учетом индивидуальной чувствительности пациентов.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### REFERENCES

1 Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(4):267-74. DOI:10.1017/S0265021507003031



- 2 Maier C., Nestler N., Richter H. et al. The quality of pain management in German hospitals // *Dtsch Arztebl Int.* – 2010. – Vol. 107, No. 36. – P. 607-614. DOI:10.3238/arztebl.2010.0607
- 3 Dolin S.J., Cashman J.N., Bland J.M., “Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data” // *Br J Anaesth.* – 2002. - Vol. 89, No. 3. – P. 409-423
- 4 Johansen A., Romundstad L., Nielsen C.S. et al. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromso study // *Pain.* – 2012. – Vol. 153, No. 7. – P. 1390-1396. DOI:10.1093/bja/aeu137.
- 5 Fletcher D., Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis // *Br J Anaesth.* – 2014. – Vol. 112, No. 6. – P. 991-1004. DOI:10.1093/bja/aeu137.
- 6 Конкаев А.К., Елтаева А.А., Заболотских И.Б. и др., Оценка эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания при использовании внутримышечного введения анальгетиков: пилотное клиническое проспективное исследование // *Анестезиология и реаниматология.* – 2016. - №6. – С. 407-411
- 7 Заболотских И.Б., Дурлештер В.М., Мусаева Т.С. и др. Сравнительный анализ ВАШ и новой шкалы эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания для прогнозирования возникновения боли в течение раннего послеоперационного периода // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* – 2016. – Т. 10, №1. – С. 40-46. DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-40-46
- 8 Конкаев А.К., Елтаева А.А. Опыт применения внутривенной формы ацетаминофена у пациентов после ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в условиях комбинированной анестезии // *Valeology health – illness – recovery.* – 2016. - №4. – С. 72-78
- 9 Ahiskalioglu E.O., Ahiskalioglu A., Aydin P. et al. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid acute pain after laparoscopic cholecystectomy // *Medicine.* – 2017. - Vol. 96, no. 8. – P. 6200. DOI: 10.1097/MD.00000000000006200.
- 10 Southworth S., Peters J., Rock A. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain // *Clin Ther.* – 2009. – Vol. 31, No. 9. – P. 1922-1935. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.08.026.
- 11 Tunali Y., Dilmen O.K., Tutuncu A.C. et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen of postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 25, no. 2. –P. 143-147. DOI: 10.1097/ANA.0b013e31827464af.
- 2 Maier C, Nestler N, Richter H, et al. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(36):607-614. DOI:10.3238/arztebl.2010.0607
- 3 Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. “Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data”. *Br J Anaesth.* 2002;89(3):409-23
- 4 Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, et al. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromso study. *Pain.* 2012;153(7):1390-6. DOI:10.1093/bja/aeu137.
- 5 Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):991-1004. DOI:10.1093/bja/aeu137.
- 6 Konkaev AK, Eltaeva AA, Zabolotskikh IB, et al. "Evaluation of the efficacy and safety of postoperative analgesia using intramuscular analgesics: a pilot clinical prospective study. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and resuscitation.* 2016;6:407-11 (In Russ.)
- 7 Zabolotskikh IB, Durlshter VM, Musaeva TS, et al. Comparative analysis of VAS and a new scale of efficacy and safety of postoperative analgesia for predicting the occurrence of pain during the early postoperative period. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli = Regional anesthesia and treatment of acute pain.* 2016;10(1):40-6. DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-40-46.
- 8 Konkaev AK, Eltaeva AA The experience of using the intravenous form of acetaminophen in patients after revision of hip arthroplasty in conditions of combined anesthesia. *Valeology health – illness – recovery.* 2016;4:72-8
- 9 Ahiskalioglu EO, Ahiskalioglu A, Aydin P, et al. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid acute pain after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine.* 2017;96(8):6200. DOI: 10.1097/MD.00000000000006200.
- 10 Southworth S, Peters J, Rock A, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clin Ther.* 2009;31(9):1922-35. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.08.026.
- 11 Tunali Y, Dilmen OK, Tutuncu AC, et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen of postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(2):143-7. DOI: 10.1097/ANA.0b013e31827464af.