Т.Є. Пшеничний, к. мед. н., **В.В. Лиходій**, **В.В. Тимочук**, к. мед. н., ДУ «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

Застосування Артроколу в ортопедо-травматологічній практиці в разі малоінвазивних хірургічних втручань на колінному суглобі

Т.Є. Пшеничний

Травми й захворювання опорно-рухового апарату посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності та розвитку інвалідності в осіб переважно працездатного віку, що становить значущу медико-соціальну проблему [4]. Але з розвитком сучасних медичних технологій усе більше пацієнтів мають змогу отримувати травматологічну допомогу амбулаторно. Наприклад, у країнах Західної Європи й у США кількість операцій, що виконуються за принципом «одноденної хірургії», сягає 60% [1-3].

В Україні розвиток стаціонарзамісних методів лікування також є одним із пріоритетних напрямів реформування системи охорони здоров'я. На жаль, сьогодні амбулаторна ортопедія в Україні здебільшого обмежена наданням консультативної допомоги та виконанням нескладних хірургічних маніпуляцій. Проте запровадження страхової медицини та скорочення надлишкового ліжкового фонду неминуче призведуть до збільшення не тільки переліку завдань, що стоять перед ортопедом-травматологом амбулаторного напряму, але й спектра хірургічних втручань, як це відбувається в країнах із високим рівнем життя.

Одним із напрямів стаціонарзамісної ортопедичної допомоги є використання сучасних малоінвазивних методик, зокрема артроскопічних втручань. Водночас однією з основних умов досягнення позитивного результату лікування є адекватне знеболення.

Треба зазначити, що в клінічному та патогенетичному сенсі біль відіграє провідну роль у самозбереженні організму в разі травм та захворювань. Особливістю болю є його взаємозв'язок з центральною нервовою системою (ЦНС), де відбувається аналіз та утворення відповідної реакції на больовий стимул, а больове відчуття завжди має індивідуальне емоційне забарвлення. Неадекватно контрольований гострий післяопераційний біль негативно впливає на функціональне відновлення пацієнтів, збільшує ризик післяопераційних ускладнень та розвитку стійкого хронічного болю (Kehlet H. et al., 2006).

З огляду на індивідуальне сприйняття болю в кожного пацієнта, у клінічній практиці для визначення інтенсивності больового синдрому найчастіше застосовується його суб'єктивна оцінка за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ). Визначення інтенсивності больового синдрому є необхідним не тільки для оцінки реакції організму на біль, але й для вибору найефективнішого знеболювального засобу.

Особливістю операційного знеболення в амбулаторних умовах у разі стаціонарзамісних методів лікування є неможливість застосування загальних методів анестезії, а також швидке повернення пацієнта додому після операції, що виключає лікарський контроль у ранньому післяопераційному періоді. Ці фактори обмежують застосування сильнодіючих знеболювальних засобів, передусім наркотичних аналгетиків. Зважаючи на впровадження сучасних малоінвазивних методик, зокрема артроскопічних втручань, основними методами знеболення під час операцій в амбулаторних умовах є аналгезія та місцева анестезія, а також аналгезія в післяопераційному періоді.

! У схемах сучасної післяопераційної аналгезії, насамперед тоді, коли патогенез болю визначається ушкодженням або запаленням тканин, найбільш активно використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

НПЗП виявляють знеболюючий, протизапальний та жарознижуючий ефекти завдяки блокаді фермента циклоксигенази (ЦОГ-1, ЦОГ-2) та зниженню синтезу простагландинів. Тому включення НПЗП у схему післяопераційної аналгезії є патофізіологічно обґрунтованим та клінічно ефективним (Gordon S. et al., 2002). За даними метааналізу 61 дослідження, НПЗП здатні ефективно усувати гострий м'язово-скелетний біль (Derry S. et al., 2015).

З-поміж НПЗП особливої уваги заслуговує кетопрофен, який є похідним пропіонової кислоти і являє собою рацемічну суміш R- та S-ізомерів. Водночас було встановлено, що R-ізомер підсилює знеболюючу дію S-ізомеру (Мамчур В.І., 2016). Як представник групи НПЗП, кетопрофен реалізує свою знеболювальну та протизапальну дію через пригнічення ЦОГ-1 і ЦОГ-2 і синтез простагландину Е2 (ПГЕ 2).

Попри наявність характерного для НПЗП спектра дії, у кетопрофену є ряд особливостей. Завдяки своїй ліпофільності препарат має здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і швидко розподілятись у тканинах ЦНС (Kokki H., 2002).

! Кетопрофен проявляє не тільки периферичну аналгетичну, але й центральну опіоїдподібну антиноцицептивну дію завдяки впливу на таламічні центри больової чутливості, пригніченню ЦОГ та NO-синтази у тканинах мозку й синтезу ПГЕ 2 в ЦНС (Bjirkman R., 1995; Ossipov M.H., 2000).

Також було встановлено, що крім пригнічення синтезу ПГЕ 2 в ЦНС кетопрофен впливає на серотонінові 5-НТ-рецептори; це може пояснювати більшу клінічну ефективність препарату порівняно з іншими НПЗП (Diaz-Reval M.I., 2004). У нещодавньому дослідженні S.S. Negus та співавт. (2015) було показано, що кетопрофен достовірно зменшував депресивну поведінку піддослідних тварин, зумовлену болем. Щодо пацієнтів, дослідниками було зроблено висновок, що зменшення депресії через біль призводить до підвищення якості життя. Ще однією особливістю кетопрофену є його здатність пригнічувати синтез лейкотриєнів та брадикініну за допомогою інгібіції ліпооксигеназного шляху каскаду арахідонової кислоти (Насонов Є.Л., 2003). Усі зазначені властивості кетопрофену надають змогу ефективно застосовувати його в ортопедичній практиці для аналгезії в разі травматичних пошкоджень та запальних захворювань опорно-рухового апарату.

! Результати декількох досліджень продемонстрували, що монотерапія кетопрофеном у дозі 100 мг 2-3 рази на добу є оптимальним методом аналгезії в 94,3% випадків малих операційних втручань.

У разі проведення операцій середньої травматичності тільки в 20% випадків виникла необхідність додаткової аналгезії трамадолом на тлі застосування кетопрофену. А в разі оперативних втручань високої травматичності застосування кетопрофену давало змогу зменшити дозу наркотичних аналгетиків (Кірієнко П.А., 2006).

У дослідженні S. Karvonen та співавт. (2008) було доведено ефективність застосування кетопрофену в ортопедичній хірургії. У 60 хворих основної групи після ортопедичних операцій на великих суглобах було застосовано кетопрофен у дозі 300 мг/добу. Контрольна група пацієнтів приймала плацебо або парацетамол у дозі 4 г/добу. Усі пацієнти отримали керовані ін'єктори, які давали їм можливість самостійного введення фентанілу залежно від інтенсивності больового синдрому. Період спостереження становив 20 год. Критерієм ефективності (крім зниження інтенсивності післяопераційного болю) була оцінка опіоїдзберігаючої дії, яку порівнювали з необхідною для стійкої аналгезії дозою фентанілу (максимум 0,3 мг/год). Цей ефект було зафіксовано тільки в групі кетопрофену, де середня доза фентанілу виявилася меншою на 22% проти такої в групі плацебо ($p \leq 0,05$) та на 28% – у групі парацетамолу ($p \leq 0,05$).

У рандомізованому подвійному сліпому паралельному дослідженні, проведеному H. Zippel та співавт. (2006), оцінювалась ефективність 100 мг кетопрофену та 50 мг декскетопрофену. У дослідженні взяли участь 252 пацієнти після протезування колінних і кульшових суглобів. Ці препарати вводилися хворим внутрішньовенно крапельно протягом двох діб. Як додаткову аналгезію використовували морфін або парацетамол. Обидва терапевтичні режими продемонстрували еквівалентну аналгетичну активність, потребували однакового призначення резервних препаратів (у 81,3 та 87,1% випадків відповідно) та ідентичну кількість небажаних ефектів.

В іншому дослідженні (Shah et al., 2003) порівнювалась ефективність внутрішньом'язових ін'єкцій кетопрофену (100 мг 2 р./добу) і диклофенаку (75 мг 2 р./добу). Знеболювальний ефект кетопрофену наставав скоріше: через 15-20 хв у 92% пацієнтів проти 84% хворих із групи диклофенаку. Кетопрофен продемонстрував переваги і під час тривалої аналгезії: ефект однієї дози тривав до 12 год. Пізніше також було встановлено, що в групі кетопрофену для досягнення повної аналгезії рідше потребувалося додавання морфіну (Sarzi-Puttini P. et al., 2010).

У 2009 р. було опубліковано дані Кокранівського метааналізу, які оцінювали результати однократного прийому кетопрофену в дозі 25-100 мг у пацієнтів із гострим післяопераційним болем. Експерти проаналізували результати 14 рандомізованих контрольованих досліджень (968 пацієнтів отримували кетопрофен, 520 – плацебо), де основним критерієм оцінки було зниження інтенсивності больового синдрому ≥50% протягом від 4 до 6 год. Для цього

використовувався індекс NNT (number need to treat) – він показував кількість хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення значущої відмінності основного препарату від плацебо. Індекс NNT для кетопрофену становив 2,4-3,3, що свідчило про високу ефективність препарату (Barden J. et al., 2009).

Загалом дані метааналізу приблизно 350 досліджень із високою методологічною якістю (≥45 тис пацієнтів, 38 препаратів, 46 схем аналгезії в різних дозах та комбінаціях) свідчать, що кетопрофен є одним із найпотужніших аналгетиків (Moore R.A. et al., 2011).

В ортопедичній практиці надзвичайно актуальною залишається проблема безпечного застосування НПЗП, передусім у пацієнтів із коморбідною патологією. Кетопрофен характеризується достовірно кращим профілем гастроінтестинальної безпеки не тільки внаслідок блокади ЦОГ-2, але й додаткової блокади 5-ліпоксигенази і, відповідно, синтезу лейкотриєнів.

Низький ризик гастроінтестинальних ускладнень кетопрофену було продемонстровано в масштабному популяційному дослідженні A. Helin-Salmivaara та співавт. (2006). Було проаналізовано причини 9191 випадку шлунково-кишкових кровотеч, виразок і перфорацій на тлі тривалого застосування НПЗП у період з 2000 по 2004 рік. Контрольна група

Клінічний випадок

Представляємо результати клінічного застосування Артроколу в пацієнтів з травмою меніска, до яких було застосовано артроскопічне втручання на колінному суглобі в умовах стаціонару «одного дня».

Треба зазначити, що на травму колінного суглоба припадає майже 50% випадків від усіх пошкоджень суглобів [6-8]. Перше місце за частотою в структурі травми колінного суглоба посідає пошкодження менісків (55-85% всіх випадків травм колінного суглоба).

Пошкодження менісків може провокувати порушення біомеханіки суглоба, що супроводжується болем, обмеженням рухів, нестабільністю, сприяє прогресуванню дегенеративно-дистрофічних процесів у хрящі, призводить до швидкого розвитку деформуючого остеоартрозу і тривалої непрацездатності [8, 9]. Виконання артроскопічних втручань у хворих із травмою менісків в умовах стаціонару «одного дня» надає змогу уникнути розвитку вторинного ураження хряща колінного суглоба, складної реабілітації пацієнтів, необхідності тривалого перебування у стаціонарі, скоротити терміни непрацездатності та суттєво знизити витрати на лікування.

Метою роботи було вивчення можливості застосування кетопрофену (Артрокол) у практиці «хірургії одного дня» в пацієнтів із пошкодженням менісків колінного суглоба під час здійснення артроскопічних втручань.

Матеріали та методи

Дослідження проведено за результатами лікування 27 пацієнтів (17 (63%) жінок і 10 (37%) чоловіків, середній вік – 38±3 роки) з ушкодженнями менісків колінного суглоба. Усім пацієнтам було виконано парціальну резекцію менісків колінного суглоба, 15 хворим – медіального меніска, 5 – латерального, 7 – обох менісків колінного суглоба. Тривалість оперативних втручань не перевищувала 40 хв.

До контрольної групи увійшли 32 пацієнти, що перенесли подібні за тяжкістю хірургічні втручання. Середній вік пацієнтів складав 39,5±3 роки. У післяопераційному періоді в схемі комплексної мультимодальної аналгезії хворі з контрольної групи отримували декскетопрофен у дозі 50 мг/2 мл 3 р./ добу, а також, у разі потреби, допоміжні засоби (табл. 1).

У всіх пацієнтів для базового хірургічного знеболювання використовували спинномозкову анестезію.

Критеріями виключення були: підвищена чутливість до компонентів препарату; виразкова хвороба в анамнезі та епізоди кровотечі з шлунково-кишкового тракту; астма; печінкова та ниркова недостатність; коагулопатії. Оцінку отриманих результатів проводили за наступними показниками: якість аналгетичного ефекту за ВАШ; кількість післяопераційних ускладнень (тошнота, блювота, кровотеча); необхідність застосування додаткового знеболення (опіатні аналгетики). Оцінку больового синдрому за ВАШ проводили через 30 хв після введення препарату, після відновлення чутливості та рухів у нижніх кінцівках після анестезії (через 3,5-4 год після оперативного втручання) та через 8 год.

Введення Артроколу проводили шляхом внутрішньовенної крапельної інфузії 2 мл (100 мг) у 100 мл ізотонічного розчину в кінці оперативного втручання. Повторне введення Артроколу виконували через 8 год внутрішньом'язово. У разі неефективності застосування Артроколу, недостатнього клінічного ефекту пацієнтів переводили на знеболення з використанням опіатів (омнопон, промедол, морфін).

Таблиця 1. **Розподіл пацієнтів у групах спостереження**

		Кількість хворих (n)		
		Основна група	Контрольна група	Усього
Розподіл за статтю	Чоловіки	17	18	35
	Жінки	10	14	24
	Усього	27	32	59
Характер ушкодження	Медіальний меніск	15	19	34
	Латеральний меніск	5	4	9
	Обидва меніски	7	9	16
Середня вага, кг		77,7±7,3	75,4±8,2	
Середній зріст, см		168,7±9,8	165,9±9,4	
Середня тривалість операції, хв		45±10	41±12	

Таблиця 2. **Порівняння аналгетичного ефекту кетопрофену та декскетопрофену в клінічних групах**

Час спостереження	Група	ВАШ, бали							Усього
		1	2	3	4	5	6	7	
4 год	Основна	2	5	8	6	4	1	1	27
	Контрольна	2	6	9	7	5	2	1	32
8 год	Основна	3	6	9	4	2	1	0	25
	Контрольна	1	3	6	9	6	2	1	28
Повторне введення	Основна	4	7	10	3	1	0	0	25
	Контрольна	3	6	9	8	1	1	0	28

Отримані результати

Знеболювальний ефект після використання Артроколу проявлявся через 25-30 хв після введення препарату та тривав в середньому 8,2±1,6 год. Показники ВАШ через 4 год після оперативного втручання були такими: 1 бал – 2 (7,4%) пацієнти, 2-4 бали – 19 (70,1%) пацієнтів, 5 балів – 5 (18,5%), 6 балів – 1 (3,7%) хворий. Застосування опіатних аналгетиків потребували 2 (7,4%) пацієнти, яких було виведено з подальшого спостереження.

Через 8 год, перед повторним застосуванням Артроколу, розподіл за ВАШ був таким: 7 балів – 2 (8%) пацієнти, 6 балів – 1 (4%) пацієнт, 5 балів – 4 (16%) пацієнти, 4 бали – 10 (40%) пацієнтів, 1-2 бали – 8 (32%). Після повторного введення Артроколу через 30 хв показники ВАШ складали 4 бали – у 2 (8%) пацієнтів, 3 бали – у 10 (40%) хворих, 1-2 бали – у 13 (52%).

На сьогодні необхідність застосування Артроколу після оперативного втручання виникла лише у 2 (8%) випадках.

У контрольній групі знеболювальний ефект після використання декскетопрофену проявлявся через 25-30 хв після введення препарату та тривав в середньому 8,1±1,4 год. Показники ВАШ через 4 год після оперативного втручання були такими: 1 бал – у 2 (6,3%) пацієнтів, 2 бали – у 6 (18,8%), 3 бали – у 9 (28,1%), 4 бали – у 7 (12,5%), 5 балів – у 5 (15,6%), 6 балів – у 2 (6,3%), 7 балів – в 1 (21,9%) хворого. Застосування опіатних аналгетиків потребували 4 (12,5%) пацієнти, які були виведені з подальшого спостереження.

Через 8 год, перед повторним застосуванням декскетопрофену, розподіл за ВАШ був таким: 7 балів – в 1 (3,6%) пацієнта, 6 балів – у 2 (7,1%) пацієнтів, 5 балів – у 6 хворих, 4 балів – у 9, 1-2 бали – у 4. Після повторного введення декскетопрофену через 30 хв показники ВАШ складали 5-6 балів – по 1 (3,6%) пацієнту відповідно, 4 бали – у 8 (28,6%) пацієнтів, 3 бали – у 9 (32,1%), 1-2 бали – у 9 (32,1%). Після повторного застосування декскетопрофену недостатній клінічний ефект у вигляді постійного болю середньої інтенсивності спостерігався у 2 пацієнтів, що потребувало повторного застосування препарату (табл. 2).

Інших ускладнень та побічних ефектів, крім недостатнього аналгетичного ефекту, під час застосування Артроколу та декскетопрофену автори дослідження не спостерігали. Середня тривалість застосування знеболюючих засобів також мала незначущі відмінності; в основній групі клінічного спостереження необхідність застосування аналгетиків склала 2,4±1,0 доби, у контрольній – 3,2±1,2 доби.

складалася з 41 780 учасників, їхній вік та гендерна належність були зіставними з такими пацієнтів основної групи. Ризик гастроінтестинальних ускладнень на тлі використання кетопрофену виявився нижчим, як порівняти з диклофенаком: відношення шансів (ВШ) – 3,7 і 4,2 відповідно. Цікавим також виявився факт, що кетопрофен продемонстрував аналогічний або навіть менший ризик розвитку гастроінтестинальної патології, ніж більш селективні НПЗП (крім целекоксибу): ВШ для мелоксикаму, німесуліду й етерікоксибу становило 3,4, 4,0 та 4,4 відповідно.

В іншому дослідженні A. Helin-Salmivaara та співавт. (2006) оцінювався ризик госпіталізації пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ). Дослідження базувалося на зіставленні даних щодо прийому НПЗП у 33 309 пацієнтів з ІМ в анамнезі та в 138 949 здорових добровольців. Виявилося, що застосування кетопрофену практично не збільшувало ризик розвитку кардіоваскулярних подій (ВШ 1,1).

У роботах різних авторів також підкреслюється, що в кетопрофену відсутня гепатотоксична дія; це є особливо актуальним, якщо виникає необхідність комбінованої терапії в пацієнтів із коморбідними захворюваннями (Насонов Є.Л., 2003).

Необхідно також зазначити, що для клініцистів дуже важливим є відсутність пошкоджуючого впливу кетопрофену на хрящову тканину – фактор, притаманний деяким представникам НПЗП у разі їх тривалого застосування. До того ж L. Goimila та співавт. (2017) довели, що кетопрофен проявляє себе як препарат, що сприяє регенерації кісткової тканини.

! Кетопрофен включено в усі європейські рекомендації та протоколи післяопераційної аналгезії (European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults, 2018).

В Україні кетопрофен для парентерального введення представлений препаратом Артрокол (компанія World Medicine, Велика Британія), 1 ампула (2 мл) якого містить 100 мг кетопрофену. Артрокол широко застосовується в ортопедичній практиці як засіб аналгезії і в стаціонарі, і амбулаторно. Після внутрішньом'язового введення кетопрофен (Артрокол) виявляється в крові вже через 15 хв, а максимальної концентрації препарат досягає через 2 год. Препарат легко проникає у порожнину суглобів і довго знаходиться в синовіальній рідині, тому інтенсивність больового синдрому та скутість суглобів зменшуються на тривалий час.

Кетопрофен (Артрокол) активно метаболізується в печінці, період напіввиведення становить 2 год, а фармакокінетика препарату в пацієнтів молодого та похилого віку не має виражених відмінностей.

Висновки

Аналіз отриманих результатів показав, що застосування Артроколу в пацієнтів після артроскопічної меніскектомії забезпечує швидкий і потужний аналгетичний ефект, що надає змогу зменшити потребу в застосуванні опіатних аналгетиків.

Артрокол – це ефективний засіб, який можна використовувати як препарат вибору для післяопераційної та мультимодальної аналгезії в разі малоінвазивних втручань на колінному суглобі. Артрокол має мінімальний ризик розвитку небажаних ефектів, тому його можна широко застосовувати в ортопедичній практиці в різних когортах пацієнтів як у стаціонарі, так і в амбулаторних умовах.

Список літератури знаходиться в редакції.