



Тарасенко С.О.¹, Кащенко М.В.²,
Крейдич О.С.², Кузьменко І.І.², Куліш І.О.²,
Єфімова О.О.², Кунатовський М.В.²,
Паламарчук В.О.², Войтенко В.В.²,
Дашук Т.І.², Цимбал І.А.², Мазніченко В.А.¹,
Ліщинський П.О.², Руденко В.Л.²,
Квітка Д.О.², Смоляр В.А.²

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЗБАЛАНСОВАНИХ ІНГІБІТОРІВ ЦОГ-1,2 В ТИРЕОЇДНІЙ ХІРУРГІЇ

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Вступ. Збалансована мультимодальна аналгезія (ЗММА) стала стандартом для післяопераційного контролю за болем. Одним з найбільш ефективних знеболюючих є декскетопрофен.

Мета роботи: Дослідити терапевтичну ефективність та безпеку застосування оригінальних та генеричних препаратів декскетопрофену в комплексі ЗММА у пацієнтів при тиреоїдектомії. Провести фармакоекономічне порівняння застосування препаратів декскетопрофену.

Матеріали та методи. 56 пацієнтів з синдромом тиреотоксикозу, яким було виконано тиреоїдектомію, було включено у подвійне сліпе дослідження. Група «Д» (n = 27) отримувала оригінальний декскетопрофен (Дексалгін ін'єкт) та група «С» (n = 29) отримувала генеричний декскетопрофен (Сертофен) з країни ЄС. Комплекс ЗММА включав болюс декскетопрофену (DEX) 50 мг IV, лідокаїн 1 мг/кг IV, дексаметазон 8 мг IV та білатеральну блокаду поверхнього шийного сплетення 0,5% бупівакаїну 75-100 мг за 30 хв. до операції в обох групах. Після операції був призначений DEX по 50 мг кожні 8 год разом з парацетамолом (PAR) по 1 г IV протягом перших 6 годин і наступним пероральним застосуванням по 500 мг кожні 8 год. 100 мм NRS використовувалась для оцінки болю. Вивчені лабораторні маркери післяопераційного стресу (ЛМПОС), такі як кортизол (CORT), простагландин E2 (PG E2), глюкоза (GLU).

Результати та обговорення. Рівень болю за даними NRS в групах «Д» та «С» був оцінений як слабкий біль без достовірної різниці між групами (NS). Жоден пацієнт не потребував збільшення дози PAR або додавання морфіну. Динаміка ЛМПОС була такою: відмічено збільшення GLU в кінці операції на 6,2% (група «Д») та 7,3% (група «С») (різниця NS) з нормалізацією через 24 години. Рівень CORT недостовірно збільшувався наприкінці операції в обох групах і різко знижувався через 24 години. Рівень PG E2 знизився протягом першої доби на тлі застосування DEX (NS). В обох групах не було виявлено значних геморагічних ускладнень. Рівень безпеки комплексу ЗММА був оцінений у 92,6% (група «Д») та 93,1% у групі «С» (p=0,941, NS). Фармакоекономічний аналіз показав, що використання оригінального DEX у схемі ВА було дорожче на 48,2% (+ додатково 58, 24 грн на пацієнта) порівняно із генеричним DEX походження з країни ЄС.

Висновки. Встановлена терапевтична еквівалентність генеричного ін'єкційного розчину декскетопрофену оригінальному препарату за даними NRS та динаміки ЛМПОС. Встановлена висока безпека використання препаратів декскетопрофену в комплексі ЗММА. Не виявлено статистично значимої достовірної різниці між групами за ефективністю та безпекою. Використання генеричного препарату декскетопрофену з підтвердженою клінічно терапевтичною еквівалентністю має суттєві фармакоекономічні переваги.

Ключові слова: збалансована мультимодальна аналгезія, декскетопрофен, лабораторні маркери післяопераційного стресу, подвійне сліпе рандомізоване дослідження.

ВСТУП

Останні дві декади збалансована мультимодальна аналгезія (ЗММА) стала стандартом для післяопераційного знеболювання. Її базисом є призначення інгібіторів ЦОГ-3 та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), а у разі наявності в пацієнтів болю високої інтенсивності їх застосування поєднується з введенням опіоїдних анальгетиків і/або використанням методів регіонарної аналгезії [1-3]. ЗММА дозволяє досягти достатнього рівня знеболення та уникнути небажаних побічних ефектів, застосовуючи менші дози лікарських засобів, які вибірково впливаючи на різні фізіологічні процеси ноцицепції, виказують синергічну антиноцицептивну дію [1, 4, 5]. ЗММА є необхідним компонентом періопераційного анестезіологічного менеджменту для зниження наперед побічної дії наркотичних (опіоїдних) анальгетиків, яка може заважати швидшому відновленню пацієнтів в післяопераційному періоді, що потребує концепція амбулаторної хірургії та fast-track surgery [6]. Важливішим компонентом ЗММА є НПЗП. НПЗП впливають і на спонтанний, і на індукований біль, чого не можна досягти при використанні тільки опіатів, які усувають біль переважно в спокої [3, 5]. Одним із найбільш ефективних за знеболювальною дією є кетопрофен та його похідні, зокрема декскетопрофен. Відомо, що декскетопрофену трометамол є стереохімічний ізомер кетопрофену і виявляє свою дію не тільки як інгібітор ЦОГ-1,2, але як ефективний депресор ноцицептивних рефлексів в спинному мозку, антиноцицептивний потенціал якого можна порівняти із опіатами [7, 8]. Серед додаткових механізмів декскетопрофену слід зазначити здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр завдяки високій ліпофільності і надавати центральну дію на рівні задніх стовпів спинного мозку (деполяризація нейронів, здатність селективно блокувати N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецептори в спинному мозку, зокрема за допомогою інгібування утворення кінуренової кислоти – антагоніста NMDA), що викazuje пряму і швидку дію на трансмісію болю [3].

Досить жваво тривають дискусії щодо клінічної ефективності генеричних ліків у порівнянні з оригінальними молекулами [9-12]. Звичайно, генерики коштують дешевше, але ця перевага може бути незначною у випадку більш низької ефективності генерики, бо застосування нееквівалентного генерики може привести до більшої вартості лікування [9]. І. Зупанець (2014) пише, що «тільки наявність повної інформації про дотримання стандартів GMP при виробництві генерики, його фармакокінетичної і терапевтичної еквівалентності при порівнянні з оригінальним препаратом роблять обґрунтованим пошук фармакоеконімічних

переваг генеричного препарату». В ситуаціях контролю післяопераційного болю для обґрунтованого рішення про заміну використання генеричного НПЗП замість оригінального лікар повинен чітко уявляти, що таке генерик і чим він відрізняється від оригінального препарату [10, 11].

Що стосується термінології, то фармацевтична еквівалентність передбачає, що оригінальні і відтворені лікарські засоби містять один і той же активний фармацевтичний інгредієнт в однаковій кількості і в однаковій лікарській формі [10, 12]. Біоеквівалентність встановлюється в експериментальних дослідженнях за участю обмеженої кількості здорових добровольців. При цьому, за регламентом ВООЗ і ЄС, допускається розходження в показниках біодоступності оригінального препарату і його генерики в межах $\pm 20\%$ [10, 12]. Наявність біоеквівалентності з високим ступенем ймовірності дозволяє припускати (але не гарантує), що оригінальний і генеричний препарат мають терапевтичну еквівалентність – рівну клінічну ефективність і безпеку [13]. Вже понад 20 років існують розроблені ВООЗ програми щодо запобігання поширенню неякісних препаратів і керівні принципи для тестування біоеквівалентності на проводяться непоодинокі дослідження щодо еквівалентності ліків майже серед усіх класів [13-17].

МЕТА РОБОТИ

Дослідити терапевтичну ефективність та безпеку застосування оригінальних та генеричних препаратів декскетопрофену в комплексі ЗММА у пацієнтів при тиреоїдектоміях. Провести фармакоеконімічне порівняння застосування препаратів декскетопрофену.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу було виконано на базі відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХ, ТЕОіТ) у межах планової НДР «Розробка нових і вдосконалення існуючих технологій у діагностично-лікувальному забезпеченні хірургії ендокринних залоз (щитоподібної, прищитоподібних і надниркових) на основі власних клінічних досліджень» (№ держреєстрації 0113U006384), дизайн дослідження затверджено комісією з питань етики УНПЦЕХ, ТЕОіТ (протокол №55 від 28.08.2017) в період вересень 2017 – вересень 2018. Було обстежено 440 пацієнтів з синдромом тиреотоксикозу, яким потім було виконано тиреоїдектомію.

Критерії включення в дослідження були:

- вік 18–70 років;
- наявність підтвердженого захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) з синдромом тиреотоксикозу;

- фізичний статус за шкалою ASA I–III;
- відсутність кардіоваскулярних подій в анамнезі (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), гастроінтестинальних кровотеч, виразкової хвороби;
- підписання пацієнтом інформованої письмової згоди на участь в дослідженні;
- жінки дітородного віку, що мають негативний тест на вагітність;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критерії виключення з дослідження:

- вік менше 18 років або більше 70 років;
- фізичний статус за шкалою ASA IV;
- наявність кардіоваскулярних подій в анамнезі (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), гастроінтестинальні кровотечі;
- хронічна або гостра ниркова недостатність;
- печінкова недостатність;
- вагітні жінки;
- дані анамнезу про те, що речовини, що мають подібну дію (наприклад, ацетилсаліцилова кислота або інші НПЗЗ), викликають напади астми, бронхоспазм, кропив'янку, ангіоневротичний набряк або гострий риніт (особливо при наявності поліпів у носі);
- небажання пацієнта приймати участь в дослідженні.

Умови вибування суб'єктів з дослідження:

- індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату;
- виникнення у пацієнта в ході дослідження тяжких побічних явищ;
- значне погіршення загального стану в період дослідження;
- недотримання режиму призначення препарату;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

У разі розвитку побічних ефектів спостереження за пацієнтом продовжували до повної стабілізації стану із зазначенням в карті пацієнта результату ускладнення терапії.

До подвійного сліпого дослідження було включено 56 пацієнтів, яким була застосована ЗММА як компонент анестезіологічного менеджменту [18] при тотальних тиреоїдектоміях з синдромом тиреотоксикозу з використанням поєднаної загальної анестезії з інтубацією трахеї. Комплекс ЗММА включав в себе виконання за 30-40 хвилин перед надходженням пацієнта до операційної білатеральної блокади поверхневого шийного сплетіння (ББПШС) 0,5% розчином бупівакаїну по 10,0 мл з кожної сторони, внутрішньовенне введення (в/в) 8 мг дексаметазону, 50 мг декскетпрофену [18, 19]. Індукція анестезії проводилась пропофолом 2 мг/кг маси тіла, фентанілу 50-100 мкг болюсно, атра-

куріум 0,5-0,6 мг/кг маси тіла. Загальна анестезія була з використанням севофлурану за методикою низького/мінімального потоку із Fresh gas flow (FGF) = 400-600 ml/min [20] наркозно станцією FELIX VISIO INTEGRA з інтегрованим мультигазовим аналізатором. Контроль глибини анестезії по рівню газового складу в кінці видиху (end-tidal anesthetic concentration (ETAC)) та за біспектральним індексом (підтримка в межах 50±5). Аналгетичний компонент підтримувався введенням фентанілу 50-100 мкг кожні 30-40 хвилин. Методом адаптивної рандомізації пацієнти були розподілені на 2 групи: 27 пацієнтів, в яких використовувався оригінальний декскетпрофен (препарат «ДЕКСАЛПІН® ІН'ЄКТ» ампули №5 по 2,0мл (50 мг декскетпрофена), Р.П. UA/3764/01/01, виробник А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л., Італія), склали групу «Д». Групу «С» склали 29 пацієнтів, в яких використовувався генеричний декскетпрофен (препарат «Сертофен» ампули №5 по 2,0мл (50 мг декскетпрофена), Р.П. UA/14649/01/01, виробник ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина). Декскетпрофен застосовувався в рамках подвійного сліпого дослідження за однаковою схемою в групах «Д» і «С»:

- 1-ше введення за принципом pre-emptive analgesia [21] - за 30-40 хвилин до індукції анестезії 50 мг (1 ампл) в/в болюсно з додаванням 2% лідокаїну 1,0 мл для зменшення болісних відчуттів при в/в введенню;
- наступні в/в введення по 50 мг (1 ампула) за принципом превентивної аналгезії - 2-ге введення через 6 годин після 1-ї дози, наступні кожні 8 годин на протязі 2-х діб. Сумарно 6 ампул на пацієнта.

За принципами ЗММА пацієнти отримували парацетамол в перші 6 годин по 1000 мг/100мл ін'єкційно в/в, далі по відновленню перорального харчування по 500 мг кожні 8 годин до 4-х діб.

Оцінку рівня болю проводили за 100 мм нумерологічною рейтинговою шкалою (НРШ) болю, де «0» – це відсутність болю, 100 мм – нестерпний біль через 3, 6, 12 і 24 години (рис. 2.2) [22]. За протоколом, при болю вище 50 мм показано введення морфіну. При рівні болю в межах 30-50 мм - збільшення пероральної дози парацетамолу до 1000 мг кожні 8 годин.

Критерії ефективності знеболення:

- Рівень болю до 40 мм за НРШ
- Відсутність потреби використання опіоїдів
- Відсутність потреби збільшення дози парацетамолу
- Зменшення в динаміці лабораторних маркерів хірургічного стресу [23, 24], таких як рівень глюкози, лактату, кортизолу, простагландину E2.

Критерії безпеки:

- наявність/відсутність скарг з боку шлунково-кишкового тракту
- наявність/відсутність ознак кровотечі з шлунково-кишкового тракту
- негативна динаміка біохімічних маркерів (трансамінази, білірубін, креатинін, сечовина тощо)
- зниження рівня гемоглобіну від вихідного на 20 і більше г/л
- місцеві/системні алергічні реакції після введення.

З метою контролю за лабораторними маркерами операційного стресу [23] перед індукцією в анестезію, в кінці оперативного втручання та через 24 години після операції всім хворим проводилось дослідження рівня кортизолу з використанням тест-систем ECLIA (Roche Diagnostics, Швейцарія) на автоматичному імуноферментному хемілюмінесцентному аналізаторі Cobas e 411 [25], дослідження рівня простагландину E2 (PG E2) як маркера контролю за запальним процесом та мультимодальним знеболенням ненаркотичними анальгетиками [24, 26, 27] проводили методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Prostaglandin E2 Parameter Assay Kit (R&D system, UK), рівня глюкози та лактату на аналізаторі серії «Super GL» (Dr. Muller, Німеччина) із технологією прямого біосенсорного вимірювання в цільній крові.

Хірургічні втручання були виконані в об'ємі екстрафасціальній тиреоїдектомії (ЕФТЕ) при ДТЗ, або ЕФТЕ з центральною дирекцією шиї (ЦДШ) у випадках БВЗ з тиреотоксикозом відповідно до затверджених в УНПЦХТЕОіТ протоколів [28]. Всі досліджені пацієнти були в стадії медикаментозної компенсації тиреотоксикозу попередньо проведеною терапією антитиреоїдними препаратами. Всі оперативні втручання виконувались однією хірургічною бригадою висококваліфікованих спеціалістів.

Отримані результати проаналізовано за допомогою методів варіаційної статистики з використанням параметричних і непараметричних методів. При нормальному розподілі даних використовували середні величини, стандартну варіаційного ряду, використовувались непараметричні методи: для порівняння підгруп за кількісними ознаками – критерій Уїлкоксона. Для оцінки статистичної значущості відмінностей двох або декількох відносних показників (частоти, питомої ваги) використовувався критерій χ^2 (Пірсона) та точний критерій Фішера. З метою встановлення кореляції між показниками проводилась оцінка коефіцієнту кореляції за Спірменом, рівень сили кореляцій визначався за шкалою Чеддока. Статистично значущу достовірність даних приймали за показником $p < 0,05$ [29]. Вибір методу залежав від того, чи

відповідали ряди даних нормальному розподілу. Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнтів з синдромом тиреотоксикозу переважно більшість склали жінки – 88,9 % і 86,2% відповідно в групі «Д» і в групі «С» (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих в підгрупах за статтю, віком, зростом, масою тіла, ІМТ, тривалістю операції та анестезії ($M \pm m$)

Показники, які порівнюються	Група "Д" (n = 27)	Група "С" (n = 29)
Стать, абс (%)		
жінки	21 (88,9 %)	25 (86,2 %)
чоловіки	3 (11,1 %)	4 (13,8 %)
Вік (роки)	48,7 \pm 2,3	49,6 \pm 2,5
Маса тіла (кг)	74,3 \pm 2,2	73,9 \pm 2,4
Зріст (см)	166,4 \pm 1,2	167,1 \pm 0,9
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	26,7 \pm 1,4	26,5 \pm 1,0
Тривалість операції (хв.)	63,6 \pm 3,4	62,9 \pm 3,9
Тривалість анестезії (хв.)	84,7 \pm 3,7	83,5 \pm 4,1

Не відмічено статистично значущих відмінностей в підгрупах за статтю, віком, масою тіла, зростом, ІМТ ($p > 0,05$) (табл. 1). Тривалість оперативного втручання була в межах від 45 до 103 хв., тривалість загальної анестезії (від часу інтубації до часу екстубації) від 57 до 115 хв. і були однорідні за цими показниками без вірогідної різниці між собою.

Основною причиною тиреотоксикозу у хворих був ДТЗ середнього або тяжкого ступеню важкості. Решту хворих склали пацієнти з БВЗ (рис. 1).

Також не відмічено статистично значущих відмінностей в підгрупах згідно оцінки фізичного статусу за шкалою Американської асоціації анестезіологів (ASA) (табл. 2) Пацієнти ASA IV не включалися в дослідження.

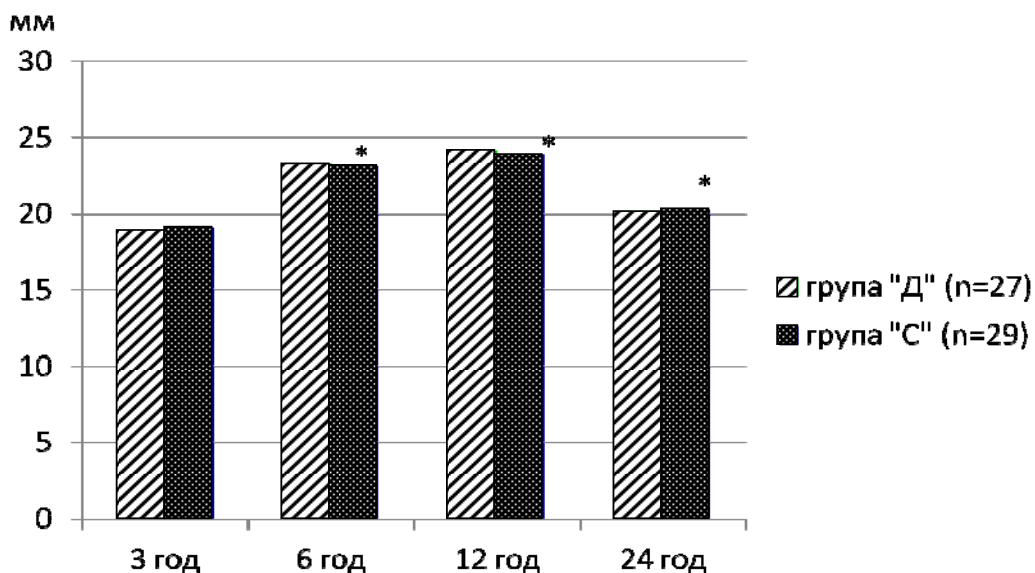
Таблиця 2. Розподіл хворих в підгрупах згідно оцінки фізичного статусу за шкалою ASA. (абс (%))

Показники, які порівнюються	Підгрупи хворих	
	Група "Д" (n = 27)	Група "С" (n = 29)
ASA I	9 (33,3 %)	9 (31,0 %)
ASA II	13 (48,2 %)	14 (48,3 %)
ASA III	5 (18,5 %)	6 (20,7 %)

Примітка: достовірної різниці між підгрупами не виявлено за критерієм Хі-квадрат Пірсона ($p > 0,05$).



Рис. 1. Розподіл хворих в групах за основним діагнозом.



* достовірна різниця з попереднім виміруванням за критерієм Уїлкоксона ($p < 0,05$)

Рис. 2. Динаміка інтенсивності болю в дослідних групах за 100 мм нумерологічною рейтинговою шкалою.

Інтраопераційне споживання фентанілу в дослідних групах «Д» і «С» склало відповідно $276,6 \pm 13,5$ мкг і $273,8 \pm 15,4$ мкг за операцію без статистично достовірної різниці між групами ($p = 0,796$) за критерієм Уїлкоксона. Що підтверджує високу ефективність запропонованого нами комплексу ЗММА. В наших попередніх роботах [30, 31] в групах порівняння без застосування комплексу ЗММА із використанням ББПШС та декскетпрофену за методикою pre-emptive analgesia споживання фентанілу в контрольних підгрупах складало $443,7 \pm 19,0$ мкг (базова моноанестезія пропофолом) і $376,9 \pm 12,9$ мкг (базова моноанестезія севофлураном). Ці контрольні показники статистично достовірно вище за критерієм Уїлкоксона ($p < 0,05$). Інтраопераційне споживання

анальгетиків, зокрема фентанілу, статистично значимо ($p < 0,05$) нижче при застосуванні ЗММА із ББПШС та декскетпрофеном в якості pre-emptive analgesia. Нами не виявлено статистично значущої різниці по інтраопераційному споживанню фентанілу між групами з оригінальним та генеричним декскетпрофеном.

В післяопераційному періоді інтенсивність оцінки болю була проведена із застосуванням НРШ, оцінки динаміки лабораторних маркерів операційного стресу, таких як рівень глікемії, рівень лактату, кортизолу та PG E2. Так, в обох групах був відмічений слабкий больовий синдром за оцінкою по НРШ через 3 години по закінченню операції і склав в групі «Д» $18,9 \pm 1,4$ мм за шкалою НРШ і $19,1 \pm 1,6$ мм в групі «С» без достовірної різни-

ці ($p > 0,05$) за критерієм Уїлкоксона. Через 6 годин відмічено незначне збільшення рівня болю за НРШ у групах «Д» і «С» до $23,3 \pm 1,5$ мм і $23,1 \pm 1,7$ мм відповідно (слабкий біль) у порівнянні із попереднім вимірюванням (різниця статистично достовірна, $p < 0,05$), яке пов'язане із поступовим зниженням дії місцевого анестетика та збільшенням рухової активності хворих. Різниця за рівнем болю між групою «Д» і «С» за критерієм Уїлкоксона не виявлено. Рівень болю за НРШ залишався слабким в обох групах при контролі через 12 та 24 години і складав відповідно для групи «Д» $24,1 \pm 1,8$ мм і $20,2 \pm 1,2$ мм. Для групи «С» рівень болю складав $23,9 \pm 1,9$ мм $20,3 \pm 1,4$ мм через 12 та 24 години відповідно. Статистично достовірної різниці між групами «Д» і «С» не виявлено за критерієм Уїлкоксона. Але була статистично достовірна ($p < 0,05$) різниця коливань рівня болю в обох групах через 12 годин у порівнянні з вимірюваннями через 6 годин, а також через 24 годин у порівнянні з 12 годинами (рис. 2).

В додатковому введенні наркотичних анальгетиків або підвищенню дозування парацетамолу не було потреби. В жодному випадку не було зафіксовано ознак шлунково-кишкових кровотеч, в 2-х випадках в кожній групі (7,4% в групі «Д» та 6,9% в групі «С», $p > 0,05$) на 3-тю добу були скарги на неприємні відчуття в ділянці епігастрія, печію, але препарати декскетопрофена вже не застосовувались. Пацієнтам була виконано ФГДС, виразкових уражень шлунка та 12 -палої кишки не знайдено, діагностовано еритематозний гастрит та ерозивна гастропатія по 1 випадку в кожній групі (різниця між групами недостовірна, $p > 0,05$).

Таким чином, нами не виявлено статистично достовірної різниці в рівні післяопераційного болю між застосуванням в комплексі ЗММА оригінального або генеричного препарату декскетопрофену, що може підтверджувати еквівалентну

терапевтичну ефективність препарату «Сертофен» у порівнянні з оригінальним «Дексалгін® ін'єкт».

Показники оцінки динаміки лабораторних маркерів операційного стресу у пацієнтів порівнювальних груп наведені в табл. 3-5 в періопераційному періоді. Середні значення рівня глікемії у всіх дослідних групах (табл. 3) на початку перед премедикацією були статистично ($p < 0,05$) вищими за критерієм Уїлкоксона за контрольні ($5,23 \pm 0,03$ ммоль/л), але не виходили за верхню межу референтних значень ($4,14-5,87$ ммоль/л).

В кінці операції відмічено статистично достовірне ($p < 0,05$) за критерієм Уїлкоксона підвищення рівня глікемії як в групі «Д», так і в групі «С», пов'язане насамперед із хірургічним втручанням, використанням дексаметазону як компонента ЗММА (володіє гіперглікемічною дією). У відсотковому вираженні це склало 6,2 % для групи «Д», 7,3 % для групи «С». Через 24 години після операції було відмічено статистично значиме як з контролем, так і з попередніми значеннями, зниження рівня глікемії в обох групах порівняння. Дану стабілізацію рівня глікемії ми пов'язуємо насамперед з адекватним контролем болю в обох групах, що підтверджено рівнем НРШ. Статистично достовірної різниці між показниками глікемії в дослідних групах за критерієм Уїлкоксона не виявлено на жодному етапі. Дельта зниження рівня глікемії склала $22,9 \pm 2,1$ % для групи «Д» та $22,7 \pm 2,2$ % без достовірної різниці за критерієм Уїлкоксона між ними. Кореляція показників глікемії та рівня НРШ за Спірменом склала $r_s = 0,54$ для групи «Д», $r_s = 0,52$ для групи «С».

В показниках наступного вивченого нами лабораторного маркера операційного стресу - кортизолу відмічається його первісне підвищення (табл. 4) в обох групах у порівнянні з контролем ($331,03 \pm 9,15$ нмоль/л), але показники знаходились в межах референтних значень (від 171,03 до 535,17 нмоль/л).

Таблиця 3. Рівень глікемії на етапах операційного втручання та післяопераційного догляду ($M \pm m$)

Етапи дослідження	Група "Д" (n = 27)	Група "С" (n = 29)	P < 0,05
Перед премедикацією, ммоль/л	$5,92 \pm 0,03^*$	$5,88 \pm 0,04^*$	ns
Кінець операції, ммоль/л	$6,29 \pm 0,07^{* \#}$	$6,31 \pm 0,06^{* \#}$	ns
24 години після операції, ммоль/л	$4,85 \pm 0,03^{\#}$	$4,88 \pm 0,04^{\#}$	ns
Різниця зниження глікемії у порівнянні 24год post-op vs кінець операції, ммоль/л (абс./%)	$1,45 \pm 0,02$ ($22,9 \pm 2,1$ %)	$1,43 \pm 0,02$ ($22,7 \pm 2,2$ %)	ns

Примітки: * – статистично достовірна ($p < 0,05$) різниця за критерієм Уїлкоксона з контролем; ns (not significant) – відсутня статистична різниця між підгрупами; # – достовірна різниця ($p < 0,05$) із попереднім вимірюванням; † – достовірна різниця між групами ($p < 0,05$) різниця за критерієм Уїлкоксона.

Таблиця 4. Рівень кортизолу (нмоль/л) на етапах операційного втручання та післяопераційного догляду (M ± m).

Етапи дослідження	Група "Д" (n = 27)	Група "С" (n = 29)	p < 0,05
Перед премедикацією	387,9 ± 21,2*	390,7 ± 24,5*	ns
Кінець операції	406,5 ± 36,1*	410,3 ± 38,1*	ns
24 години після операції	38,4 ± 7,8*#	41,1 ± 8,1*#	ns

Примітки: * – статистично достовірна (p < 0,05) різниця за критерієм Уїлкоксона з контролем; ns (not significant) – відсутня статистична різниця між підгрупами; # – достовірна різниця (p < 0,05) із попереднім вимірюванням.

В динаміці наприкінці операції відмічалось підвищення рівня кортизолу в групі «Д» до 406,5 ± 36,1 нмоль/л без достовірної різниці із попереднім вимірюванням, але достовірна різниця з контролем за критерієм Уїлкоксона також зберігається (p < 0,05). Аналогічна ситуація в групі «С», де рівень кортизолу склав 410,3 ± 38,1 нмоль/л без статистичної різниці з групою «Д». Через 24 години відмічено різке падіння рівня кортизолу до субнормальних цифр в обох групах, яке пояснюється застосуванням дексаметазону в комплексі ЗММА перед індукцією анестезії («дексаметазона проба» при виявленні гіперкортицизму [28]).

PG E2, продукт циклооксигенази (ЦОГ), є найвідомішим ліпідним посередником, який сприяє запальному болю. НПЗП, як інгібітори ЦОГ-1 та/або ЦОГ-2, пригнічують запальний біль шляхом зменшення генерації простаноїдів, переважно PGE 2. Враховуючи застосування в комплексі ЗММА неселективного інгібітора ЦОГ-1 та ЦОГ-2 – декскетопрофену, нами було проконтрольовано рівень PG E2 в сироватці крові в підгрупах ЗММА на етапах порівняльного дослідження ефективності оригінального та генеричного препаратів декскетопрофену: перед індукцією (до 1-го введення), кінець операції та через 24 години після операції. В групі «Д» рівень PG E2 склав 281,2 ± 43,6 пг/мл, в групі «С» – 288,5 ± 41,5 пг/мл. Контрольні значення склали 315,2 ± 23,5 пг/мл (референтні значення 200,0-400,0 пг/мл). Достовірної різниці між показниками не відмічено за критерієм Уїлкоксона. Після премедикації з внутрішньовенним введенням 50 мг декскетопрофену на початку індукції анестезії, було проведено оперативне втручання. В кінці операції був проведений контроль рівня PG E2. Відмічено статистично достовірне в порівнянні з початковими даними зниження рівня PG E2 як в групі «Д» до 243,2 ± 33,5 пг/мл, так і в групі «С» до 238,2 ± 38,4 пг/мл, яке не досягло порога статистичної відмінності між групами (p > 0,05 за критерієм Уїлкоксона).

Через 24 години на тлі продовження введення декскетопрофену згідно з інструкцією відмічено подальше статистично достовірне зниження

рівня PG E2 в обох групах як з контролем, так із попередніми показниками в кінці операції, що склало 192,1 ± 38,2 пг/мл (p = 0,0183 vs 1 вимірювання) та 186,8 ± 41,3 пг/мл (p = 0,0169 vs 1 вимірювання) відповідно в групах «Д» та «С» (рис.3). Достовірної різниці по рівню PG E2 між групою, де застосовувався оригінальний декскетопрофен, та групою з генеричним декскетопрофеном не відмічено.

Таким чином, аналізуючи наведені дані можемо стверджувати, що комплекс ЗММА є високоефективним засобом контролю періопераційного болю як за даними клінічних спостережень (рівень болю за НРШ), так і даних споживання фентанілу під час операції, динаміки показників лабораторних маркерів операційного стресу (рівня глікемії, кортизолу, PG E2 тощо).

Враховуючи відсутність статистично достовірної різниці в групах «Д» і «С» між показниками споживання фентанілу, відсутність достовірною різниці по рівню болю за шкалою НРШ, відсутність статистичної різниці в групах «Д» і «С» між показниками лабораторних маркерів операційного стресу (рівнів глікемії, кортизолу, простагландину E2) ми можемо стверджувати, що застосування генеричного препарату декскетопрофену «Сертофен» в ін'єкційній формі в комплексі ЗММА є таким же ефективним, як і застосування оригінального препарату «Дексалгін® ін'єкт», що може підтверджувати еквівалентну терапевтичну ефективність препарату «Сертофен» у порівнянні з оригінальним «Дексалгін® ін'єкт».

Згідно обраних критеріїв безпеки можемо стверджувати, що використання даних лікарських засобів в комплексі ЗММА є достатньо безпечним - 92,6% в групі «Д» та 93,1% в групі «С» (p=0,941) пацієнтів не виказували жодних скарг при застосуванні препаратів. Алергічних реакцій не відмічено.

Нами проведений фармакоекономічний аналіз використання 2-х препаратів декскетопрофену з еквівалентною терапевтичною ефективністю в комплексі ЗММА. Так, згідно даних реєстру оптово - відпускних цін на лікарські засоби станом

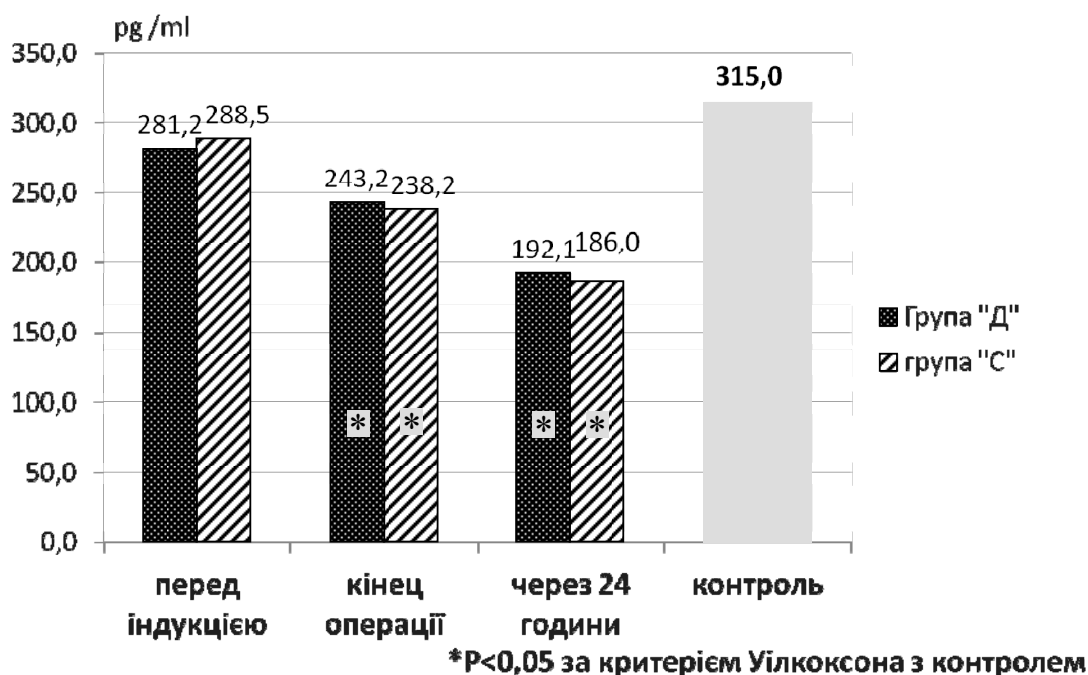


Рис. 3. Динаміка рівня PG E2 в дослідних групах

на 21.10.2019 року на сайті МОЗ [32] розчин для ін'єкцій генеричного препарату декскетопрофену «Сертофен» має ціну 100,63 грн за 5 ампул по 50мг, оригінальний декскетопрофен «Дексалгін® ін'єкт» має ціну 149,17 грн за 5 ампул по 50 мг. В нашому дослідженні було необхідно 6 ампул препарату для забезпечення адекватної аналгезії в періопераційному періоді. Вартість застосування «Сертофену» складає на 1 пацієнта 120,76 грн, препарату «Дексалгін® ін'єкт» - 179, 00 грн, що на 58,24 грн (48,2%) дорожче. На 1000 пацієнтах ця різниця складе відповідно 58240 грн при використанні генеричного препарату декскетопрофену з доведеною терапевтичною еквівалентністю оригінальному препарату, що може надати можливість клініці використати додаткові кошти на розвиток інших напрямків без втрати якості лікування післяопераційного болю.

ВИСНОВКИ

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні була встановлена терапевтична еквівалентність генеричного ін'єкційного розчину декскетопрофену оригінальному препарату за даними слабого рівня післяопераційного болю за НРШ та динаміки лабораторних маркерів операційного стресу. Встановлена висока безпека використання препаратів декскетопрофену в комплексі збалансованої мультимодальної аналгезії - 92,6% в групі «Д» та 93,1% в групі «С». Не виявлено статистич-

но значимої достовірної різниці між групами за ефективністю та безпекою. Фармакоеконімічний аналіз продемонстрував, що використання генеричного препарату декскетопрофену з підтвердженою клінічно-терапевтичною еквівалентністю має суттєві переваги - дозволяє заощадити 58,24 грн на одному пацієнті без втрати якості лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 02.03.2020
Після доопрацювання / Revised: 05.03.2020
Прийнято до друку / Accepted: 26.05.2020

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kehlet H., Dahl J.B. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment // *Anesthesia and Analgesia*. — 1993. — 77. — 1048-56.
2. Asokumar Buvanendran and Jeffrey S. Kroin. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. // *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009, 22:588-593
3. Кобеляцкий, Ю. Ю. Гипералгезия, вызванная введением опиатов: клиническое значение и пути устранения // *Здоров'я України. Темат. номер: Хірургія. Ортопедія. Травматологія [Текст] : мед. газета. — Київ : Здоров'я України. - 2012р. Лютий (№ 1) - С.3-4*
4. Luo, J., Min, S. (2017). Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update. *Journal of Pain Research*, 10, 2687-2698. doi:10.2147/JPR.S142889.
5. Narinder, R. (2016). Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology*, 33(3), 160-171. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000366Королєва О.В. Анастезіологічне забезпечення операцій на щитовидній залозі з використанням низькопоточної анестезії севораном. // [Текст] : автореф. дис. кандидата мед. наук: 14.00.37/ Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию РФ. - Новосибирск, 2008. - 17 с.
6. Buvanendran, A., Kroin, J. S. (2009). Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 22, 588-593. <https://doi.org/10.1097/aco.0b013e328330373a>.

7. Herrero J., Alfonso Romero-Sandoval E., Gaitan G. and Mazario J. Antinociception and the New COX Inhibitors: Research Approaches and Clinical Perspectives. // *CNS Drug Reviews*. 2003, Vol. 9, No. 3, pp. 227–252
8. Тарасенко С.О. Анагетична ефективність білатеральної блокади поверхневого шийного сплетення при загальній анестезії севофлураном при тиреоїдектоміях. [текст] / С.О. Тарасенко, С.О. Дубров, М.Б. Горобейко, І.І. Кузьменко // *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. – 2016. – № 2 (8). – С. 74–86.
9. Зупанець П. Брэнды и генерики: мифы и реальность [text] // *Аптека* № 46 (967) 24 ноября 2014. Available at: <https://www.apteka.ua/article/313948>
10. Бездетко Н.В. Генерики и оригинальные препараты: взгляд фармаколога // *Аптека*. № 28 (949) 21 июля 2014. Available at: <https://www.apteka.ua/article/298852>.
11. Коношкова А.Н. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA. /А.Н. Коношкова, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова и др. // *Рецидивизм*. – 2011. – №5. – С. 54–56
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Довопнення І. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
13. Meredith, P. A. (1996). *Generic Drugs*. *Drug Safety*, 15(4), 233–242. doi:10.2165/0002018-199615040-00001
14. Hsu C.W., Lee S.Y., Wang L.J. Comparison of the effectiveness of brand-name and generic antipsychotic drugs for treating patients with schizophrenia in Taiwan [text] // *Schizophr Res*. 2018 Mar;193:107–113. doi: 10.1016/j.schres.2017.06.020. Epub 2017 Jun 17.
15. Lin Y.S., Jan I.S., Cheng S.H. Comparative analysis of the cost and effectiveness of generic and brand-name antibiotics: the case of uncomplicated urinary tract infection // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Mar;26(3):301–309. doi: 10.1002/pds.4122. Epub 2016 Nov 8.
16. Liou W.S., Hsieh S.C., Chang W.Y., Wu G.H., Huang H.S., Lee C. Brand name or generic? What are the health professionals prescribed for treating diabetes? A longitudinal analysis of the National Health Insurance reimbursement database. [text] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jul;22(7):752–9. doi: 10.1002/pds.3445. Epub 2013 Apr 29.
17. Faasse, K., Martin, L. R., Grey, A., Gamble, G., & Petrie, K. J. (2016). Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects. *Health Psychology*, 35(2), 187–190. <http://dx.doi.org/10.1037/hea0000282>
18. Tarasenko SO. Anesteziologichnyi menedzhment tireoidektomii u pacientiv z tireotoksikozom: vprovadzhenia zbalansovanoi (multymodalnoi) analgezii [Anesthesiological management of thyroidectomy in patients with thyrotoxicosis: the introduction of a multimodal balanced analgesia]. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2016;(2):42–56. Ukrainian. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(54\).2016.75931](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(54).2016.75931)
19. Тарасенко С.О. Декларацийний патент України на корисну модель МПК А61В17/00, А61Р23/00, А61Р23/02, А61Р29/00 [Текст] / Тарасенко С.О., Ларін О.С., Черенко С.М., Дубров С.О., Паламарчук В.О., Горобейко М.Б. – УА № 113399; заявл. 13.07.2016; опубл. 25.01.2017, Бюл. № 2.
20. Тарасенко С.О. Витрати інгаляційного анестетика: методи оцінки та кореляція між ними. [текст] / С.О. Тарасенко, С.О. Дубров, М.В. Кунатовський, В.А. Смоляр // *Pain, anaesthesia and intensive care/Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. – 2017. – №1. – С. 5–18. DOI: [http://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(78\).2017.103518](http://doi.org/10.25284/2519-2078.1(78).2017.103518)
21. Dionne R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes? // *Compend Contin Educ Dent*. 2000 Jan;21(1):48, 51–4, 56.
22. Boswell, M. V., Cole, B. E. (2006). *Weiner's pain management: a practical guide for clinicians*. 7th ed. CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, 1612.
23. Georgiyants, M. A., Voloshyn, M. I. (2013). *Dinamika laboratornykh markerov operacionnogo stressa posle operativnykh vmeshatelstv po povodu skolioza [Dynamics of laboratory markers of postoperative stress after scoliosis surgery]*. *The journal Emergency Medicine (Medicina neotloznych sostoinij)*, 2(49), 13–16
24. Персоніфікований підхід до періопераційного анестезіологічного менеджменту тиреоїдектомії у пацієнтів з синдромом тиреотоксикозу [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.30 / Тарасенко С. О.; Харків. мед. акад. післядиплом. освіти. - Харків, 2018. - 21 с. : рис.
25. Kozlov, A.I. and Kozlova, M.A. (2014) Cortisol as a Marker of Stress. *Human Physiology*, 40, 224–236. <http://dx.doi.org/10.1134/S0362119714020091>
26. Singh, A. K., Zajdel, J., Mirrasekhan, E., Almoosawi, N., Frisch, I., Klawonn, A. M., ... Engblom, D. (2017). Prostaglandin-mediated inhibition of serotonin signaling controls the affective component of inflammatory pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(4), 1370–1374. <http://doi.org/10.1172/JCI90678>.
27. Bowers, L., Maximo, I., Brenner, A., Beeram, M., Hursting, S., Price, R., Tekmal, R., Jolly, C., deGraffenried, L. (2014). NSAID use reduces breast cancer recurrence in overweight and obese women: role of prostaglandin-aromatase interactions. *Cancer Research*, 74(16), 4446–4457. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3603.
28. Larin, O. S., Cherenko S. M. (2011). *Klinichni protokoly vedennia khvorykh iz khirurhichnoiu patolohiieiu endokrynoi systemy: metodychni rekomendatsii [Clinical protocols for management of patients with surgical pathology of the endocrine system: guidelines]*. Kyiv, Ukraine: Start-98, 12.
29. Yunkerov, V. I., Grigor'ev, S. G., Rezvantsev, M. (2011). *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskih issledovaniy [Mathematico-statistical processing of medical research data]*. St Peterburg, Russia: Publishing house of the Military Medical Academy, 267.
30. Larin, OS, Cherenko SM, Tarasenko SO, Dubrov SO, Gorobeiko MB, Kulish IO. Anesteziologichnyi menedzhment tireoidektomii u pacientiv z tireotoksikozom: optymizatsiia opioid-zberigaiuchogo ta antyemetichnogo komponentiv [Anesthesiological management of thyroidectomy in patients with thyrotoxicosis: the optimization of opioid-sparing effect and antiemetic component]. *Bil, Zneboлення ta Intensywna Terapiia*. 2016;(2):5–18. Ukrainian. DOI: [http://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(75\).2016.83981](http://doi.org/10.25284/2519-2078.2(75).2016.83981)
31. Тарасенко С.О. Анагетична та антиеметична ефективність білатеральної блокади поверхневого шийного сплетення при тиреоїдектоміях у пацієнтів з тиреотоксикозом [текст] / С. О. Тарасенко, С. О. Дубров, О. С. Ларін, М. Б. Горобейко // *ScienceRise. Medical Science*. – 2016. – № 11 (7). – С. 35–41. – DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.83993>
32. Register of wholesale prices for medicinal products as of 21.10.2019 Available at <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpuskni-cin-nalikiarski-zasobi>

ТАРАСЕНКО С.А., КАЦЕНКО М.В., КРЕЙДИЧ А.С., КУЗЬМЕНКО І.І., КУЛИШ І.О., ЕФИМОВА О.А., КУНАТОВСЬКИЙ М.В., ПАЛАМАРЧУК В.А., ВОЙТЕНКО В.В., ДАШУК Т.І., ЦИМБАЛ І.А., МАЗНИЧЕНКО В.А., ЛЕЦІНСКИЙ П.А., РУДЕНКО В.Л., КВИТКА Д.Н., СМОЛЯР В.А.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СБАЛАНСИРОВАННЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-1,2 В ТИРЕОИДНОЙ ХИРУРГИИ

Введение. Сбалансированная мультимодальная анальгезия (СММА) стала стандартом для послеоперационного контроля боли. Одним из наиболее эффективных обезболивающих препаратов является декскетопрофен.

Цель работы. Исследовать терапевтическую эффективность и безопасность применения оригинальных и генерических препаратов декскетопрофена в комплексе СММА у пациентов при тиреоидэктомии. Провести фармакоэкономическое сравнение применения препаратов декскетопрофена.

Материалы и методы. 56 пациентов с синдромом тиреотоксикоза были включены в двойное слепое исследование. Группа «Д» (n = 27) получала оригинальный декскетопрофен (Дексалгин Инъект) и группа «С» (n = 29) - генерический декскетопрофен (Сертофен) из стран ы ЕС. Комплекс СММА включал болюс декскетопрофен (DEX) 50 мг IV, лидокаин 1 мг/кг IV, декса-метазон 8 мг IV и билатеральную блокаду поверхностного шейного сплетения 0,5% бупивакаином 75–100 мг за 30 мин до операции в обеих группах. После операции DEX по 50 мг применялся IV каждые 8 час вместе с парацетамолом (PAR) по 1 г

IV в течение первых 6 часов с последующим пероральным применением по 500 мг каждые 8 ч. 100 мм NRS использовалась для оценки боли через 3, 6, 12 часов и через 24 часа. Были также изучены лабораторные маркеры послеоперационного стресса (ЛМПОС), такие как кортизол (CORT), простагландин E2 (PG E2), глюкоза (GLU).

Результаты и обсуждение. Уровень боли по данным NRS в группе «Д» и «С» был оценен как слабый без статистической разницы (NS) между группами. Ни один пациент не нуждался в увеличении дозы PAR или добавления морфина. Динамика ЛМПОС была такой: отмечено увеличение GLU в конце операции на 6,2% (группа «Д») и 7,3% (группа «С») ($p > 0,05$). Уровень CORT недостоверно увеличивался в конце операции в обеих группах и резко снижался до субнормальных значений через 24 часа. Уровень PG E2 снижался в динамике применения DEX с обеих групп, разница недостоверна. В обеих группах не было выявлено значительных геморрагических осложнений. Уровень безопасности комплекса ЗММА был оценен в 92,6% (группа «Д») и 93,1% в группе «С» ($p = 0,941$, NS). Фармакоэкономический анализ показал, что использование оригинального DEX в схеме ВА было дороже на 48,2% (+ дополнительно 58,24 грн на пациента) по сравнению с генерическим DEX происхождения из страны ЕС.

Выводы. Установлена терапевтическая эквивалентность генерического инъекционного раствора декскетопрофена оригинальному препарату по данным слабого уровня послеоперационной боли за NRS и динамики ЛМПОС. Отмечена высокая безопасность использования препаратов DEX в комплексе СММА. Не выявлено статистически значимой достоверной разницы между группами по эффективности и безопасности. Использование генерического препарата декскетопрофена с подтвержденной клинически терапевтической эквивалентностью имеет фармакоэкономические преимущества.

Ключевые слова: сбалансированная мультимодальная аналгезия, декскетопрофен, лабораторные маркеры послеоперационного стресса, двойное слепое рандомизированное исследование.

TARASENKO S.O., KASCHENKO M.V., KREIDYCH O.S., KUZMENKO I.I., KULISH I.O., YEFIMOVA O.O., KUNATOVSKIY M.V., PALAMARCHUK V.O., VOITENKO V.V., DASHUK T.I., TSYMBAL I.A., MAZNICHENKO V.A., LISHCHYNSKI P.O., RUDENKO V.L., KVITKA D.O., SMOLAR V.A.

COMPARATIVE STUDY ON THE USING OF THE ORIGINAL VS GENERIC BALANCED COX-1,2 INHIBITORS IN THYROID SURGERY

Background. Recently balanced analgesia (BA) has become the standard for postoperative (post-op) pain management. One of the most effective painkillers are ketoprofen and its derivatives, including dexketoprofen. Discussions on the clinical efficacy of generic drugs over the original molecules continue quite lively, especially, over cheaper generic drugs. But no direct clinical studies to compare original vs generic dexketoprofen molecules in clinical practice were found.

The Goal of Study. To investigate the therapeutic efficacy and safety of the use of original vs generic dexketoprofen in the complex of BA in patients with thyroidectomy. To assess a pharmacoeconomic comparison of the use of different dexketoprofen molecules.

Materials and Methods. 440 patients with thyrotoxicosis syndrome were examined and then thyroidectomy was performed. 56 patients, who met the including/excluding criteria, were included in double-blind study. By the method of adaptive randomization, patients were split on two groups: group D ($n=27$), who received original dexketoprofen (Dexalgin inject) and group S ($n=29$), who received generic dexketoprofen (Sertofen) from EU country. Complex BA included IV bolus dexketoprofen (DEX) 50 mg, IV lidocaine 1 mg/kg, IV dexamethasone 8 mg and bilateral blockade of superficial cervical plexus (BBSCP) by 0,5% bupivacaine 75-100 mg was used as pre-emptive analgesia 30 minutes before surgery in both groups. Maintenance anaesthesia was done by sevoflurane. According to study design in post-op preventive analgesia was done by DEX 50 mg every 8 hours (h) together with paracetamol (PAR) 1 g IV in the first 6h and following by oral 500 mg every 8 h. 100 mm NRS score was used for pain control. The laboratory markers of post-op stress (LMPOS), such as cortisol (CORT), prostaglandin E2 (PG E2), glucose (GLU) with NRS also were measured.

Results and Discussion. Gender distribution: women were 21 (88,9%) and 25 (86,2 %) respectively in group D and group S (not statistically differences, NS). Average age was $48,7 \pm 2,3$ in group D and $49,6 \pm 2,5$ in group S (NS). No differences were found between both groups according to ASA physical status score. Duration of surgery and anesthesia were $63,6 \pm 3,4$ min and $84,7 \pm 3,7$ min in group D, in group S these indicators were $62,9 \pm 3,9$ min and $83,5 \pm 4,1$ min respectively. Pain level according to NRS after 3h, 6h, 12h, 24 h was $18,9 \pm 1,4$ mm, $23,1 \pm 1,7$ mm, $24,1 \pm 1,8$ mm i $20,2 \pm 1,2$ mm respectively and was assessed as weak in group D. In group S according to NRS after 3h, 6h, 12h, 24 h pain level was $19,1 \pm 1,6$ mm, $23,1 \pm 1,7$ mm, $23,9 \pm 1,9$ mm i $20,3 \pm 1,4$ mm. Statistically difference ($p < 0,05$, Wilcoxon test) was noted between all check-points in comparison with previous pain level by NRS, however no difference found between groups. Nobody needed more PAR doses or an addition of morphine. Dynamics of LMPOS were as follows: an increase in the GLU was noted at the end of operation in 6,2% (group D) and 7,3% (group S) (difference NS) due to surgical aggression and dexamethasone usage in the BA complex. CORT level was grown before premedication from $387,9 \pm 21,2$ nmol/l to $406,5 \pm 36,1$ nmol/l at the end of operation in group D, in group S from $390,7 \pm 24,5$ nmol/l to $410,3 \pm 38,1$ nmol/l respectively. No statistically difference was noted between groups neither before nor after the operation. However, after 24 hours CORT level was broken down till $38,4 \pm 7,8$ nmol/l (group D) and $41,1 \pm 8,1$ nmol/l (group S) (glucocorticosteroid suppression by dexamethasone). PG E2 level decreased from $281,2 \pm 43,6$ pg/ml till $192,1 \pm 38,2$ pg/ml after 24 hours in group D ($p=0,018$), from $288,5 \pm 41,5$ pg/ml till $186,8 \pm 41,3$ pg/ml in group S respectively without statistically differences between groups. No major bleeding complication were found in both groups, 2 cases in each group were erythematosis gastritis and erosion gastropathy. Safety level complex BA was assessed in 92,6% (group D) and 93,1% in group S ($p=0,941$, NS). Pharmacoeconomic analysis was shown, that using original DEX in scheme BA was more expensive by 48,2% (+ additionally 58, 24 UAH per patient) vs generic DEX origin EU country.

Conclusions. In double-blind randomized study has shown the therapeutic equivalence of the generic dexketoprofen solution for injection to the original drug according to the NRS and the dynamics of LMPOS. High safety of use of dexketoprofen in the complex of balanced multimodal analgesia was established. No found significant difference between groups for efficacy and safety. Pharmacoeconomic analysis has shown that the use of generic drug dexketoprofen with confirmed clinically therapeutic equivalence has significant advantages.

Key Words: balanced analgesia, dexketoprofen, double-blinded randomized study, laboratory markers of post-operative stress.