

DOI: 10.26693/jmbs03.01.117

УДК 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

Долженко М. О., Хижняк А. А., Волкова Ю. В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ІНФУЛГАНА З РЕВМОКСИКАМОМ ДЛЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

marina25doll@gmail.com

Мета роботи – визначення ефективності застосування комбінації інфулгана з ревмоксикамом для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою.

Було обстежено 32 пацієнта у віці старше 60 років з наявністю скелетної політравми, які отримували у якості післяопераційного знеболення комбінацію центрального інгібітору циклооксигенази (ЦОГ) інфулгана з периферійним інгібітором ЦОГ ревмоксикамом. Дослідження проводилося на 1, 3, 5 та 7 добу після операції. Визначали рівень больових відчуттів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), концентрацію маркерів стресу, медіаторів системної запальної відповіді (СЗВ) і показників системи регуляція агрегатного стану крові (РАСК), враховувалися добова потреба в анальгетиках, частота їх введення, побічні ефекти препаратів для знеболення, тривалість ефективної аналгезії.

Виявили, що на фоні знеболення потреба в опіатах була низькою. Побічні ефекти, що спостерігалися, були зв'язані з використанням налбуфіну і відмічені тільки у 2 (6,3 %) пацієнтів. Динаміка рівня маркерів стресу (глюкози та кортизолу) була достатньою. На фоні аналгезії в 1 добу після операції посилення тенденції до гіперкоагуляції не відбулося, а починаючи з 3 доби ця тенденція значно зменшилася, практично зникнувши на 5 добу.

Таким чином, необхідність лише в малих дозах опіатів, зниження концентрації маркерів стресу на цьому фоні, і достовірне зниження проявів СЗВ демонструють високу анальгетичну активність комбінації інгібіторів ЦОГ-2 і ЦОГ-3.

Ключові слова: аналгезія, геронтологічні пацієнти, політравма, інгібітор циклооксигенази, ревмоксикам.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Вибір методів знеболювання та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № державної реєстрації 0116U005232.

Вступ. Вікові анатомо-функціональні зміни у людей похилого і старечого віку, безумовно, впливають на частоту розвитку різних захворювань та їх клінічний перебіг [1, 2, 3]. В процесі старіння в організмі настають численні інволютивні зміни, що характеризуються зниженням функціональних можливостей органів і систем, зниженням, а в ряді випадків, перекрученням обмінних процесів, зменшенням реактивності організму й резистентності до стресорних впливів [3, 4]. У зв'язку з цим, проведення анестезії й інтенсивної терапії у геронтологічних хворих відрізняється від такого в інших вікових групах через змінений метаболізм лікарських речовин, знижену чутливість до них органів і тканин, відмінний коефіцієнт розподілу медикаментозних засобів по змінених водних секторах і сполучено з підвищенням операційно-анестезіологічного ризику, ускладненнями раннього післяопераційного періоду, і, як наслідок, підвищенням летальності [4].

На думку багатьох вітчизняних та зарубіжних авторів, успішне лікування постраждалих з політравмою насамперед залежить від адекватного знеболення [5–9].

Традиційне парентеральне призначення наркотичних анальгетиків при поєднаній травмі неодноразово обговорювалось в медичній літературі, і в наш час лишається темою для полеміки. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо комбінованого застосування синтетичних опіоїдів та ненаркотичних анальгетиків при больовому синдромі помірної та сильної інтенсивності [10].

Беручи до уваги існуючу класифікацію анальгетичних лікарських засобів, можна проаналізувати патогенетичну мотивацію вибору анальгетика у пацієнтів з травматичною хворобою (ТХ) у післяопераційному періоді. Так як трансдукція, тобто етап формування імпульсу в больових рецепторах з активацією комплексу медіаторів запалення, що грають значну роль у розвитку системної запальної відповіді, є точкою докладання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), їх призначення рекомендується ВООЗ в якості першого кроку після операційного знеболювання.

Далі, на етапі передачі імпульсу або трансмісії, стоїть завдання перервати цю саму передачу на

якомусь з етапів від тканин до спинного мозку з метою недопущення надходження інформації про біль в центральній нервовій системі (ЦНС) і запобігання формуванню в ЦНС больових центрів. І тут точкою впливу є місцеві анестетики.

На етап сприйняття болю, або перцепцію, впливають психотропні препарати і опіюїдні анальгетики [10].

Отже, враховуючи різноманітність методів знеболення і засобів анальгезії, питання усунення больового фактору як одного з провідних під час перебігу ТХ у геронтологічних хворих з політравмою на сучасному етапі залишається досить актуальним і потребує подальшого вивчення.

Метою роботи було визначення ефективності застосування комбінації інфулгана з ревомоксикамом для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилося на базі відділення політравми комунальної установи «Харківська міська клінічна лікарня швидкої і невідкладної медичної допомоги» ім. проф. А. І. Мещанінова. Були обстежені пацієнти (n = 32) у віці більше 60 років з наявністю скелетної політравми та можливістю продуктивного контакту у момент надходження (14–15 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ)). Тяжкість стану за шкалою ISS складала 10–24 бали (середня тяжкість), а тяжкість стану за шкалою APACHE II – від 10 до 20 балів. Середній вік пацієнтів був $69,6 \pm 10,3$ років, маса тіла – $77,3 \pm 8,5$ кг; середній час з моменту отримання травми – $2,02 \pm 0,68$ години.

В умовах внутрішньовенного програмованого наркозу із штучною вентиляцією легенів на фоні введення міорелаксантів усім пацієнтам було проведено оперативне лікування: пункція або дренивання плевральної порожнини за Бюлау, лапароцентез, лапаротомія, травматологічна корекція – металоостеосинтез, накладення апарата Ілізарова, стабілізація кісток таза, первинне хірургічне оброблення ран. Після переведення до відділення інтен-

сивної терапії усі пацієнти були екстубовані протягом першої доби перебування в стаціонарі. Обстежені пацієнти не мали достовірних відмінностей за представленими показниками і даними анамнезу. Всі вони одержували однаковий комплекс інтенсивної терапії, що включав інфузійну терапію, ентеральне і парентеральне харчування, антибіотикотерапію, антиоксиданти, антигіпоксанти, дезагреганти, антикоагулянти, противиразкові препарати, вітаміни, а для післяопераційної анальгезії пацієнти отримували комбінацію центрального інгібітору циклооксигенази (ЦОГ) інфулгана з периферійним інгібітором ЦОГ ревомоксикамом. Знеболення інфулганом починали на етапі вводної анестезії (інфузія 1 г препарату протягом 15 хв.). Наступне введення інфулгана виконували після закінчення загальної анестезії на фоні залишкової дії опіатів, введених під час операції. Тоді ж внутрішньом'язово вводили 15 мг ревомоксикама. Надалі інфузію інфулгана по 1 г призначали кожні 8 годин протягом 3 діб, ін'єкції ревомоксикама по 15 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу також протягом 3 діб. При посиленні болю понад 30 балів за ВАШ додатково вводили 10 мг налбуфіну.

Дослідження проводилися на наступних етапах: 1) момент надходження; 2) 1 доба після операції; 3) 3 доба після операції; 4) 5 доба після операції; 5) 7 доба після операції. На цих етапах вивчався рівень больових відчуттів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), з метою оцінки напруженості стресорних реакцій – концентрація маркерів стресу (глюкози і кортизолу), для контролю системної запальної відповіді (СЗВ) – концентрацію медіаторів СЗВ (інтерлейкіна 6 (IL-6), інтерлейкіна 8 (IL-8), ендотеліна – 1 (ET-1) і таких показників системи регуляція агрегатного стану крові (РАСК), як розчинний фібрин-мономерний комплекс (РФМК) і антитромбін III (АТ-III), враховувалися добова потреба в анальгетиках, частота їх введення, побічні ефекти препаратів для знеболення, тривалість ефективної анальгезії, а також взаємозв'язки між отриманими показниками.

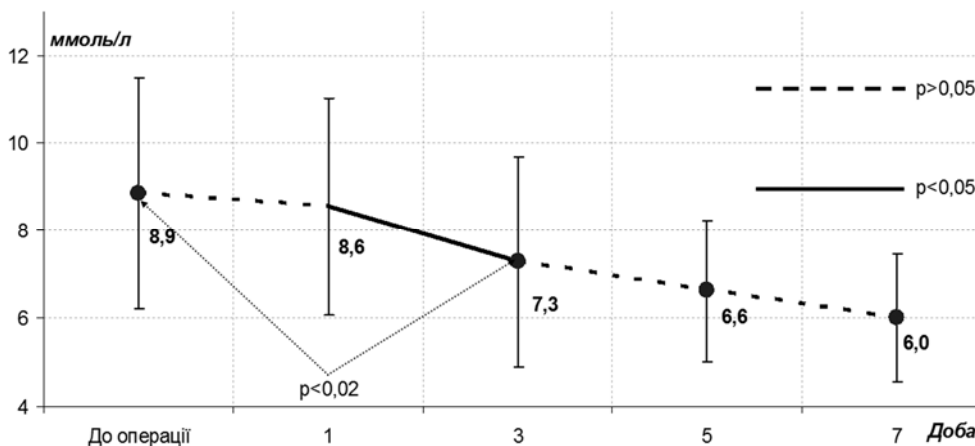


Рис. 1. Динаміка глікемії після операції у хворих

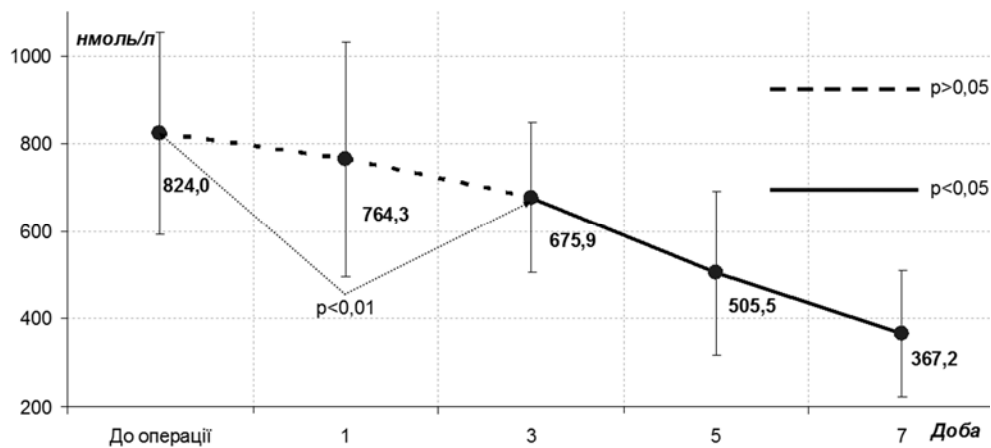


Рис. 2. Динаміка рівня кортизолу після операції у хворих

Усі дослідні проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Результати дослідження.

Ефективність післяопераційної аналгезії комбінацією інгібіторів ЦОГ

Потреба в додатковому знеболенні у пацієнтів виникала не часто, в основному у вечірній час. У 1 добу після операції 16 (50 %) хворим налбуфін вводився 1 раз на ніч, 2 (6,3 %) хворим – 2 рази і 1 (3,1 %) хворому 3 рази, таким чином середня доза налбуфіну в 1 добу у хворих склала $0,09 \pm 0,08$ мг/кг/доб. На 3 добу налбуфін вводився 7 (21,9 %) пацієнтам, з них трьом – 1 раз, чотирьом – 2 рази, середня доза в групі склала $0,04 \pm 0,08$ мг/кг/доб. Додаткові введення налбуфіну були потрібні хворим, що перенесли операції великого об'єму. Після 3 діб введення налбуфіну не було потрібно жодному хворому.

Кількість побічних ефектів, пов'язаних з налбуфіном, було мінімальне. У 1 добу після операції у 2 (6,3 %) хворих спостерігалася сонливість, у 1 (3,1 %) – помірна нудота, на 3 доби тільки у 1 (3,1 %) пацієнта спостерігалася сонливість. Всім цим пацієнтам була введена максимальна в даній групі доза налбуфіну. Ефекти, які можна було б розцінити як побічні ефекти інгібіторів ЦОГ, не спостерігалися. Мінімальна за добу спостереження частота дихальних рухів (ЧДР) коливалася від 12 до 16 хв^{-1} , максимальне pCO_2 – від 37 до 47 мм рт. ст.

Напруженість стресорних реакцій в післяопераційному періоді при застосуванні комбінації інгібіторів ЦОГ

Зміни глікемії при застосуванні інгібіторів ЦОГ показана на рис. 1.

У 1 добу після операції спостерігалася помірна стресорна гіперглікемія, її рівень складав $8,6 \pm 2,5$ ммоль/л. На 3 добу вона достовірно знизилася до $7,3 \pm 2,4$ ммоль/л ($p < 0,05$). З 5 доби зниження глікемії тривало, хоч і було вже недостовірним: її рівень на 5 добу складав $6,6 \pm 1,6$ ммоль/л, на 7 добу – $6,0 \pm 1,4$ ммоль/л.

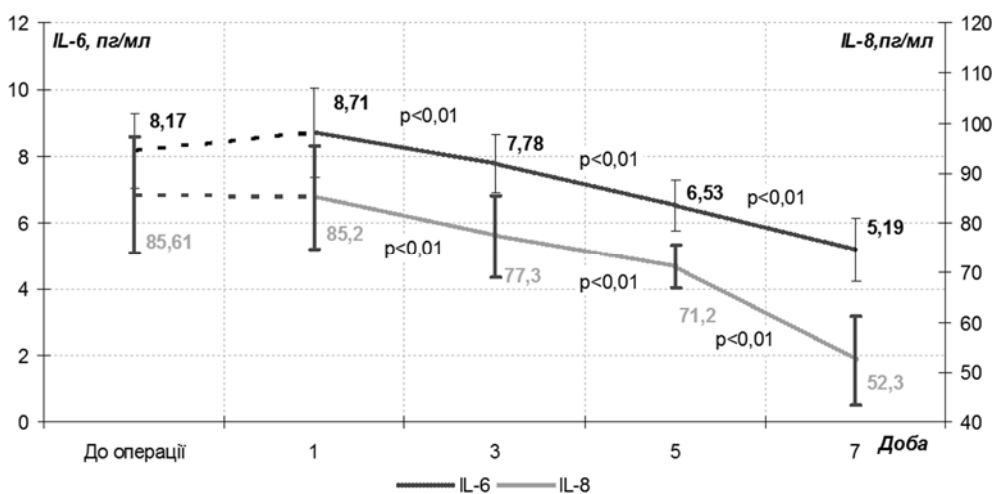


Рис. 3. Динаміка рівня інтерлейкінів 6 і 8 після операції у хворих

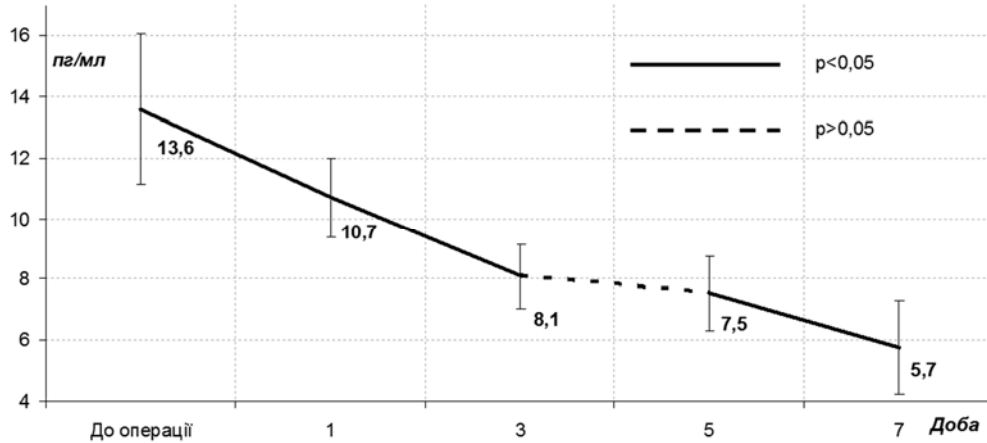


Рис. 4. Динаміка рівня ендотеліну 1 після операції у хворих

Рівень кортизолу в 1 добу склав 764 ± 268 нмоль/л, потім він знижувався впродовж подальшого спостереження (рис. 2). У 3 доби вміст кортизолу в крові знаходився на рівні 676 ± 172 нмоль/л ($p > 0,05$ в порівнянні з попереднім етапом), на 5 добу – 505 ± 187 нмоль/л ($p < 0,05$ в порівнянні з попереднім етапом), на 7 добу – 367 ± 145 нмоль/л ($p < 0,05$ в порівнянні з попереднім етапом).

Рівень маркерів системної запальної відповіді в післяопераційному періоді при застосуванні комбінації інгібіторів ЦОГ

В 1 добу після операції спостерігався помірний підйом рівнів ІЛ-6 і ІЛ-8 відповідно до $8,71 \pm 1,32$ і $85,2 \pm 10,3$ пг/мл (рис. 3).

На 3 добу після операції рівень обох інтерлейкінів достовірно знизився до $7,78 \pm 0,88$ і $77,3 \pm 8,2$ пг/мл відповідно ($p < 0,01$). На 5 добу вміст ІЛ-6 склав $6,53 \pm 0,77$ пг/мл ($p < 0,01$), ІЛ-8 – $71,2 \pm 4,3$ пг/мл ($p < 0,05$). До 7 доби ці показники продовжували достовірно знижуватися і досягли рівнів $5,19 \pm 0,98$ і $52,3 \pm 8,9$ пг/мл ($p < 0,05$). У 21 (65,6%) пацієнта вміст ІЛ-6 нормалізувався, концентрація ІЛ-8 нормалізувалася у 24 (75,0%), у решти хворих

ці показники перевищували норму не більше, ніж на 4%.

Вміст ЕТ-1 у крові (рис. 4) вже в 1 доби після операції було достовірно нижче вихідного і складав $10,7 \pm 1,3$ пг/мл, до 3 діб продовжувалося достовірне зниження цього показника до $8,1 \pm 1,0$ пг/мл, на 5 добу суттєвих змін не відбулося ($7,5 \pm 1,2$ пг/мл), до кінці дослідження концентрація ЕТ-1 нормалізувалася у переважної більшості пацієнтів і склала $5,7 \pm 1,5$ пг/мл.

Показники системи РАСК в післяопераційному періоді при застосуванні комбінації інгібіторів ЦОГ

Концентрація РФМК в 1 добу після операції на фоні введення інгібіторів ЦОГ достовірно не відрізнялася від вихідної і складала $42,6 \pm 5,2$ мг/л (рис. 5). На 3 добу концентрація РФМК достовірно знизилася до $37,9 \pm 5,6$ мг/л, на 5 добу достовірних змін не відмічено ($36,2 \pm 3,8$ мг/л). На 7 добу після операції рівень РФМК ще достовірно знизився до $34,0 \pm 3,3$ мг/л, при цьому у жодного пацієнта він не перевищував норму.

Рівень АТ-III на 1 добу після операції не відрізнявся від вихідного і складав $69,7 \pm 6,8\%$, але вже на 3 добу він достовірно підвищився до

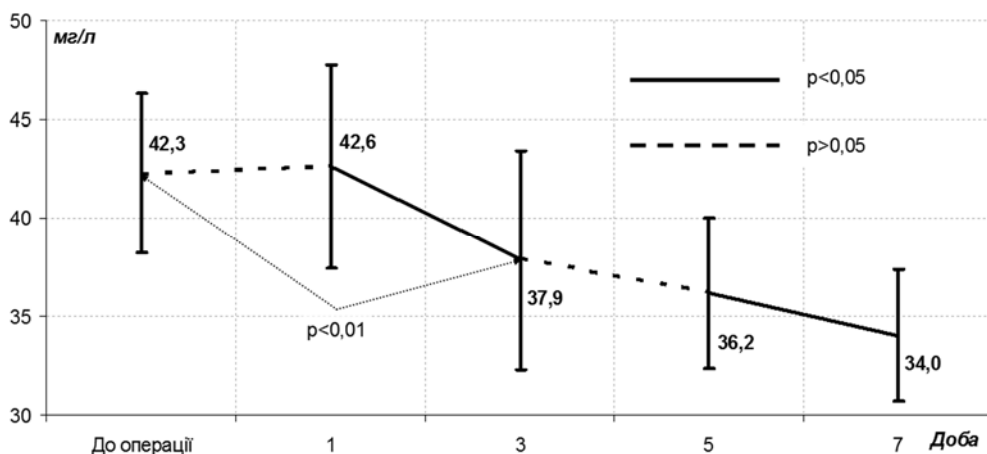


Рис. 5. Динаміка рівня РФМК після операції у хворих

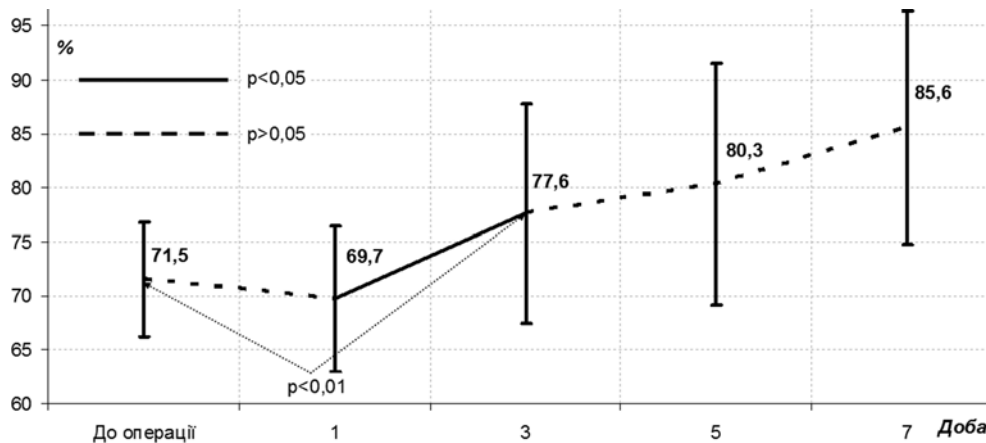


Рис. 6. Динаміка рівня РФМК після операції у хворих

77,6 ± 10,2%, надалі продовжував поступово підвищуватися до 80,3 ± 11,2% у 5 добу і до 85,6 ± 10,8% – на 7 добу, суттєво не відрізняючись від норми у жодного пацієнта (рис. 6).

Обговорення. Потреба в знеболенні. На фоні знеболення в післяопераційному періоді інгібіторами ЦОГ-2 і ЦОГ-3 потреба в опіатах була низькою. У 1 добу така необхідність виникла у 19 (59,4%) хворих, 16 з яких налбуфін вводився 1 раз, 2 пацієнтам – 2 рази і одному – 3 рази. На 3 добу налбуфін вводився лише 7 (21,9 %) хворим, з яких трьом – 1 раз, четверим – 2 рази. Надалі додаткового введення опіатів не потребував жоден хворий. Побічні ефекти, що спостерігалися, були зв'язані з використанням налбуфіну і відмічені тільки у 2 (6,3%) пацієнтів: у 1 доби у них мала місце сонливість, у одного з них – нудота, на 3 доби у цього ж пацієнта відмічена тільки сонливість, у решти хворих побічних ефектів, пов'язаних із знеболенням, не зафіксовано.

Напруженість стресорних реакцій. Динаміка рівня маркерів стресу (глюкози та кортизолу) була такою достатньою, що дозволяє говорити про рівну

аналгетичну силу комбінації інгібіторів ЦОГ і опіатних аналгетиків.

Вираженість СЗВ. Достовірне зниження рівнів цих медіаторів було зафіксовано вже після 1 доби післяопераційного періоду, і до кінця дослідження вони досягли практично нормального рівня.

Реакції системи РАСК. На фоні терапії інгібіторами ЦОГ в 1 добу після операції посилювання тенденції до гіперкоагуляції не відбулося, а, починаючи з 3 доби ця тенденція значно зменшилася, практично зникнувши на 5 добу.

Висновки. Таким чином, необхідність лише в малих дозах опіатів, та не у всіх випадках і лише в перші 3 доби після операції, зниження концентрації маркерів стресу на цьому фоні і достовірне зниження проявів СЗВ демонструють високу аналгетичну активність комбінації інгібіторів ЦОГ-2 і ЦОГ-3, основою якої є патогенетично обумовлений вплив на механізми СЗВ.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується порівняти використання різних методів аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою в післяопераційному періоді.

References

- Seleznev SA, Bagnenko SF, Shapot YuB, Kurygin AA. *Travmaticheskaya bolezn i ee oslozhneniya*. SPb: Politehnika, 2004. 414 p. [Russian].
- Viktorov AP, Maltsev VI, Matveyeva EV, Logvina IA. Pobochnye deystviya lekarstv v pozhilom i starcheskom vozraste. *Ratsionalnaya farmakoterapiya*. 2007; 3 (04): 42-55. [Russian].
- Chepkij LP, Usenko LV. *Heriatrychna anesteziolohiya ta reanimatsiya*. K: Zdorov'ya, 1994. 256 p. [Ukrainian].
- Volikov IA. Sravnitel'naya otsenka razlichnykh variantov uprezhdayushchey analgezii pri operatsiyakh u gerontologicheskikh bolnykh. *Bil, zneboluyvannya i intensivna terapiya*. 2008; 1: 48-53. [Russian].
- Aktual'ni problemy herontolohiyi ta heriatriyi: materialy VII nauk konf molodykh vchenykh z mizhnar uchastyu, prysyachenoyi pam'yati akademika VV Fro'l'kisa (Kyiv, 27 Jan 2006). K: In-t herontolohiyi, 2009. 139 p. [Ukrainian].
- Skorokhod VM, Skorokhod TV. *Vikova fiziolohiya ta valeolohiya*. Kirovohrad: RVV KDPU im Vynnychenka, 2008. 224 p. [Ukrainian].
- Korkushko OV, Asanov EO, Pysaruk AV, Chyzhova VP, Chebotar'ov MD. Vikovi osoblyvosti funktsiyi endoteliiu ta mikrotsyrkulyatsiyi u razi hipoksychnoho stresu. *Krovoobih ta hemostaz*. 2007; 2: 15-9. [Ukrainian].
- Korkushko OV, Lishnevs'ka VYu, Duzhak HV. Vikovi osoblyvosti funktsional'noho stanu endoteliiu mikrosudyn. *Krovoobih ta hemostaz*. 2007; 4: 5-11. [Ukrainian].
- Korkushko OV, Lishnevskaya VYu, Duzhak GV, et al. Vozrastnyye izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi i funktsionalnogo sostoyaniya endoteliiu pod vliyaniem normobaricheskoy gipoksii. *Zhurn AMN Ukraine*. 2009; 15 (3): 488-99. [Russian].
- Korkushko OV. Vozrastnyye izmeneniya serdechno-sosudistoy sistemy pri starenii: materialy Kh Nats kongresu kardiologiv Ukraine (Kyiv, 23-25 Sep 2009). *Ukr kardiolog zhurnal*. 2009; 1: 233-7. [Russian].

УДК 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ИНФУЛГАНА С РЕВМОКСИКАМОМ ДЛЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Долженко М. А., Хижняк А. А., Волкова Ю. В.

Резюме. Цель работы определение эффективности применения комбинации инфулгана с ревмоксикамом для послеоперационного обезболивания геронтологических больных с политравмой.

Было обследовано 32 пациента в возрасте старше 60 лет с наличием скелетной политравмы, которые получали в качестве послеоперационного обезболивания комбинацию центрального ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ) инфулгана с периферическим ингибитором ЦОГ ревмоксикамом. Исследование проводилось на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции. Определяли уровень болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), концентрацию маркеров стресса, медиаторов системного воспалительного ответа (СВО) и показателей системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), учитывались суточная потребность в анальгетиках, частота их введения, побочные эффекты препаратов для обезболивания, продолжительность эффективной анальгезии.

Обнаружили, что на фоне обезболивания потребность в опиатах была низкой. Побочные эффекты, наблюдавшиеся, были связаны с использованием налбуфина и отмечены только у 2 (6,3%) пациентов. Динамика уровня маркеров стресса (глюкозы и кортизола) была достаточной. На фоне анальгезии в 1 сутки после операции ужесточение тенденции к гиперкоагуляции не произошло, а, начиная с 3 суток эта тенденция значительно уменьшилась, практически исчезнув на 5 сутки.

Таким образом, необходимость лишь в малых дозах опиатов, снижение концентрации маркеров стресса на этом фоне и достоверное снижение проявлений СВО демонстрируют высокую анальгетическую активность комбинации ингибиторов ЦОГ-2 и ЦОГ 3.

Ключевые слова: анальгезия, геронтологические пациенты, политравма, ингибитор циклооксигеназы, ревмаксикам.

UDC 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

Effectiveness of the Infulgan with Reumoxicam Combination for Postoperative Analgesia in Gerontologic Patients with Polytrauma

Dolzhenko M. O., Khizhniyak A. A., Volkova Yu. V.

Abstract. *The purpose of the work was to determine the effectiveness of the infulgan with reumoxicam combination for postoperative analgesia in gerontologic patients with polytrauma.*

Materials and methods. We examined 32 patients over the age of 60 with a skeletal polytrauma who received as a postoperative analgesic combination of a central cyclooxygenase inhibitor (COG) infulgan with a peripheral COG inhibitor reumoxicam. The study was conducted on 1st, 3rd, 5th and 7th days after surgery. The level of pain by the visual analog scale (VAS), the concentration of stress markers, the mediators of the systemic inflammatory response (SIR), and the parameters of the system of regulation of the aggregate state of the blood (RASB) were determined. We took into account the daily need for analgesics, the frequency of their administration, the side effects of drugs for anesthesia, and the duration of effective analgesia.

Results and discussion. It was discovered, that the need for opiates was low if analgesia was used. The observed side effects were related to the use of nalbuphine and were noted only in 2 (6.3%) patients: on the 1st day there was drowsiness and nausea. On the 3rd day these patients had only drowsiness. There were no side effects associated with analgesia in the rest of patients. The dynamics of the level of markers of stress (glucose and cortisol) was sufficient enough to suggest an equal analgesic effect of the combination of COG inhibitors and opiate analgesics. A significant decrease in the levels of these mediators was recorded after the 1st day of the postoperative period, and by the end of the study, they reached the normal level. On the background of COG inhibitor therapy, on the 1st day after the operation, the tendency to hypercoagulation did not increase, but, starting from the 3rd day, this trend significantly decreased, practically disappearing after the 5th day.

Conclusions. Thus, the need for only small doses of opiates during the first 3 days after surgery, the decrease in the concentration of stress markers and a significant decrease in the manifestations of SIR show a high analgesic activity of the combination of COG-2 and COG-3inhibitors, the basis which is a pathogenetically determined influence on the mechanisms of SIR.

Keywords: analgesia, gerontologic patients, polytrauma, cyclooxygenase inhibitor, reumoxicam.

Стаття надійшла 28.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування