

О.А. Бур'янов, д.м.н., професор, Т.М. Омельченко, Ю.Л. Соболевський, Р.О. Бабочкін,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Раціональні підходи до періопераційної мультимодальної аналгезії ортопедо-травматологічних хворих

Знеболювальна терапія у хворих з пошкодженнями та захворюваннями опорно-рухового апарата є складною, багатокомпонентною проблемою, яка потребує індивідуального підходу з урахуванням конкретних патогенетичних механізмів виникнення болю та дотримання ознак ефективності, безпечності та адекватності лікування. Доведено, що недолікований гострий біль призводить до його хронізації з формуванням вогнища патологічного болювого збудження у центральній нервовій системі (ЦНС). Посттравматичний болювий синдром є гострим, ноцицептивним (соматогенним) і полімодальним та включає соматичну, вісцеральну і нейрогенну складові. Саме це визначає необхідність застосування мультимодальної фармакотерапії зазначеного болювого синдрому з метою гальмування аферентного потоку болювої імпульсації на різних рівнях її поширення.

Остання забезпечується використанням лікарських засобів різних груп, які впливають на різні ланки ноцицептивної системи. До препаратів, які доцільно включати в комбіновані схеми знеболювання у хворих із посттравматичним болювим синдромом, належать місцеві анестетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), наркотичні анальгетики, кетамін у субнаркоотичних дозах, антиконвульсанти. Традиційна практика застосування опіатів і опіоїдів при існуючих технологіях, безумовно, є ефективною, однак зумовлює ризик розвитку таких побічних ефектів, як депресія дихання, пригнічення моторики шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів та сечового міхура. НПЗП також ефективні, але вони характеризуються ульцерогенним потенціалом і навіть у терапевтичних дозах можуть виявляти ототоксичність, нефротоксичність та гепатотоксичність. Застосування антиконвульсантів, а також місцевих анестетиків для керованої провідникової анестезії на різних рівнях теж має низку обмежень, що пов'язано з можливістю виникнення побічних реакцій.

Враховуючи вищевикладене, в аспекті ефективності й безпеки знеболювання значний інтерес становить парацетамол, синтезований 1878 року та апробований у клініці 1887 року, який широко використовують у медицині після 1950 року. З 2001 року парацетамол для внутрішньовенного застосування доступний у Європі під торговельною назвою Parfalgan (Bristol-Myers Squibb). Відтоді у значній кількості клінічних досліджень доведено високу ефективність та безпечність використання Перфалгану як анальгетичного засобу у різних галузях медицини. Зокрема, про застосування внутрішньовенного парацетамолу в ортопедичних хворих йдеться у дослідженнях 2005 та 2011 років, проведених R.S. Sinatra, J.S. Jah, L.W. Reynolds, E.R. Viscusi та ін. Автори повідомили про результати оцінки знеболювального ефекту одноразового та багаторазового внутрішньовенного введення 1000 мг парацетамолу в поєднанні з морфіном та порівняно з плацебо протягом 24 год у 101 пацієнта з помірно вираженим та сильним болювим синдромом після ортопедичних оперативних втручань. Хворі, які отримували парацетамол, відчували менший біль і рідше вимагали призначення морфіну (46% зниження протягом 6 год і 33% зниження протягом 24 год) порівняно з групою плацебо. Показник задовільності знеболюванням був значно вищим у групі внутрішньовенного введення парацетамолу: 79,6% хворих оцінили знеболювальний ефект як відмінний порівняно з 65,4% у групі плацебо.

Сьогодні з'являється все більше нових відомостей про механізми дії парацетамолу. Препарат швидко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, селективно пригнічує активність ЦОГ-2 у ЦНС (профілактика вторинної гіпералгезії) та активність ЦОГ-3 (існування якої припускається і яка напевно має селективну

чутливість до парацетамолу), посилює активність низхідних гальмівних серотонінергічних шляхів. Парацетамол не викликає седативного ефекту, нудоти, блювання, пригнічення дихання, не впливає на такі важливі показники, як агрегація тромбоцитів і час згортання крові, не має ульцерогенної дії. Поява парацетамолу для парентерального введення значно розширила показання та можливості його застосування у клінічній практиці як базисного препарату під час проведення періопераційної мультимодальної аналгезії.

Внутрішньовенне введення за показниками безпеки має істотні переваги порівняно з парентеральним введенням значних форм з огляду на кращу керованість плазматичної концентрації препарату в ранньому післяопераційному періоді. Це підтверджується практичними дослідженнями, які виявили значні коливання концентрації парацетамолу у плазмі в ранньому післяопераційному періоді до небезпечно високих рівнів у разі перорального прийому на відміну від внутрішньовенного введення. Основні показання для призначення парацетамолу – біль і лихоманка при болювому синдромі.

У хірургічній клініці парацетамол зазвичай застосовують у двох варіантах. З одного боку, його можна призначати як анальгетичний та антипіретичний компонент загальної інгаляційної або неінгаляційної анестезії. У разі використання цієї методики парацетамол у дозі 1000 мг вводять як засіб премедикації або внутрішньовенно після індукції під час оперативного втручання у хворого з лихоманкою. Також парацетамол у дозі 1000 мг призначають інтраопераційно приблизно за 30 хв до закінчення операції, що забезпечує спокійне і безболісне пробудження. Відсутність болю протягом перших 4-5 год після операції позитивно впливає на подальшу динаміку післяопераційного періоду.

При другому варіанті використовують анальгетичний та антипіретичний ефект парацетамолу в комплексній післяопераційній аналгезії із застосуванням ад'ювантних засобів (антигістамінних, седативних, гормональних) у поєднанні з іншими ненаркотичними анальгетиками, зокрема з НПЗП. При цьому 1000 мг парацетамолу вводять одразу після переведення хворого з операційної до відділення реанімації та інтенсивної терапії і повторюють введення через кожні 4 год (загальна доза – 4 г/добу). Призначення препарату полегшується наявністю його готової лікарської форми, що не вимагає розведення. Через 1-3 дні застосування внутрішньовенного парацетамолу припиняють і у разі необхідності пацієнтів переводять на пероральну форму препарату в поєднанні з іншими лікарськими засобами.

Деякі фахівці розглядають парацетамол як альтернативу НПЗП, оскільки препарат можна порівняти з ними за анальгетичним ефектом, проте він позбавлений небажаних побічних реакцій, властивих зазначеному класу нестероїдних анальгетиків

(гастропатії, порушення гемокоагуляції, лейкопенія тощо).

Точка зору щодо високої гепатотоксичності парацетамолу заснована на даних про випадки суїцидального отруєння парацетамолом у США. Застосування максимальної рекомендованої добової дози парацетамолу протягом трьох днів поспіль у пацієнтів, які страждають на алкоголізм, не призводило до збільшення в сироватці крові рівня трансамін азоту або інших маркерів ураження печінки. Таким чином, можна стверджувати, що призначення парацетамолу пацієнтам із болювим синдромом і пропасницею протягом трьох днів є безпечним. За даними V.A. Peduto et al., вплив парацетамолу на стан печінки і нирок у терапевтичних дозах аналогічний відповідному показнику плацебо.

З 2012 року на фармацевтичному ринку України також став доступним парацетамол для внутрішньовенного застосування під торговельною назвою Інфулган виробництва ТОВ «Юрія-Фарм».

Поява цієї форми препарату створила передумови для значного розширення можливостей знеболювання у хворих різних категорій, підвищення ефективності знеболювання та зменшення частоти побічних ефектів, про що свідчить істотне збільшення кількості публікацій фахівців різних галузей медицини на теренах України та близького зарубіжжя.

Інфулган випускається у вигляді розчину для інфузії, який містить парацетамол 10 мг/1 мл, у флаконах по 20, 50 і 100 мл. Рекомендована максимальна разова доза – 1000 мг, максимальна добова доза – 4000 мг, інтервал між введеннями препарату повинен становити не менше 4 год. Протипоказаннями для застосування Інфулгану є підвищена чутливість до парацетамолу та інших компонентів препарату, тяжка гепатоцелюлярна недостатність. У педіатричній практиці препарат призначають дітям віком від одного року з масою тіла більше 10 кг.

Ефективність та безпечність застосування Інфулгану було продемонстровано у проспективному порівняльному дослідженні періопераційної аналгезії у 49 хворих з гострим пошкодженням менісків колінного суглоба та переломами кісточок над'яtkово-гомількового суглоба. Дослідження проводили на клінічних базах кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Хворих розділили на клінічні групи з метою порівняння ефективності та безпечності знеболювання упродовж перших трьох діб після операції.

В основній групі пацієнтів періопераційне знеболювання проводили за такою рекомендованою схемою: інтраопераційно, внутрішньовенно вводили парацетамол (Інфулган) у дозі 1000 мг, а надалі в день оперативного втручання – по 1000 мг через 4-5 год. На другу добу трічі з інтервалом у 6 год продовжували внутрішньовенну терапію, на третю добу препарат вводили до 2 разів за потребою.



О.А. Бур'янов

У групі порівняння знеболювання проводили за класичною методикою із застосуванням 1,0 мл 2% розчину промедолу 2 рази на день у першу добу після операції, а на другу і третю добу препарат застосовували 1 раз на день.

У якості ад'ювантів починаючи з другої доби в обох групах було призначено ідентичні НПЗП (декскетопрофен 50 мг/2 мл 2 рази на добу), антигістамінні, седативні, антикоагулянтні та інші препарати за аналогічними схемами.

Основну групу становили 25 пацієнтів (17 жінок, 8 чоловіків), із них операцію з приводу гострого пошкодження менісків колінного суглоба виконували у 14 хворих, з приводу переломів кісточок типу В за АО/ASIF – у 11 хворих. До групи порівняння увійшли 24 пацієнти (13 жінок, 11 чоловіків). Оперативне лікування з приводу гострого пошкодження менісків у цій групі отримали 15 хворих, стабільно-функціональний остеосинтез кісточок гомільково-ступневого суглоба виконано у 9 пацієнтів. Методику оперативних втручань та обсяг операції у порівнюваних групах були ідентичними. Віковий склад хворих у групах порівняння був аналогічним, вік пацієнтів становив від 18 до 65 років (у середньому $42 \pm 18,7$ років).

Ефективність знеболювання оцінювали у всіх хворих за такими критеріями:

- інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у першу добу після оперативного втручання, через дві та три доби;
- вплив препарату на загальне самопочуття хворого;
- виникнення побічних ефектів.

Спостереження за хворими обох груп проводили в динаміці – у першу, другу і третю добу після оперативного втручання. Вивчали інтенсивність болю за ВАШ, час першої вимоги анальгетика, тривалість застосування знеболювальної терапії та анальгетичного ефекту (табл. 1). Оцінку інтенсивності болювого синдрому у післяопераційному періоді здійснювали у другій половині дня, що дозволяло визначити наявність потреби у застосуванні наркотичних анальгетиків. Як зазначалося, Інфулган застосовували у 25 хворих основної групи. 24 пацієнти групи порівняння у післяопераційному періоді з метою знеболювання отримували наркотичні анальгетики (промедол) за наведеною схемою. Крім того, до комплексу медикаментозного лікування в обох групах входили допоміжні препарати у загальноприйнятій середньотерапевтичних дозах за ідентичними схемами. Також фіксували наявність побічних ефектів застосування парацетамолу та наркотичних анальгетиків і загальне самопочуття хворих.

Оцінка результатів лікування за ВАШ (VAS, Huskisson) засвідчила, що в основній групі пацієнтів, яким Інфулган вводили інтраопераційно, середні показники інтенсивності болювого синдрому в перші три доби після операції були нижчими, ніж у разі застосування опіоїдів з 95% ступенем достовірності, що вказує на статистичну тенденцію у цьому параметрі.

Під час порівняння часу появи першої вимоги знеболювання після операції встановлено достовірне ($p < 0,01$) його

Таблиця 1. Середні показники ($M \pm m$) результатів дослідження ефективності знеболювання в динаміці в основній ($n_1=25$) та порівняльній ($n_2=24$) групах клінічного спостереження

Досліджувані параметри	Групи спостереження		Види оперативних втручань	
			Артроскопічна ревізія, резекція менісків	Відкрита репозиція, СФ МОС кісточок гомілки
Інтенсивність болю за ВАШ	Перша доба	Основна	3,5±1,0	7,3±1,2
		Контрольна	4,2±1,3**	8,6±1,6**
	Друга доба	Основна	3,0±0,9	5,7±0,9
		Контрольна	3,9±0,8**	6,2±1,2**
	Третя доба	Основна	2,1±0,6	2,9±0,6
		Контрольна	3,2±0,3*	3,9±0,3**
Час першої вимоги аналгетика, год		Основна	6,2±1,3	6,2±1,3
		Контрольна	4,2±1,6*	2,3±0,8*
Тривалість застосування знеболювання, діб		Основна	0,8±0,7	2,8±0,9
		Контрольна	1,7±1,1*	3,1±0,7***
Тривалість знеболювального ефекту, год		Основна	5,9±1,4	4,5±1,2
		Контрольна	5,2±1,7***	3,9±1,1***

Ступінь достовірності різниці з показником основної групи: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p > 0,05$.

Таблиця 2. Контроль виникнення побічних ефектів під час проведення знеболювальної терапії упродовж перших трьох діб після оперативного втручання

Групи спостереження в динаміці	Перша доба		Друга доба		Третя доба	
	Основна	Порівняння	Основна	Порівняння	Основна	Порівняння
Контроль виникнення побічних ефектів	Кількість випадків у групах, n					
Диспепсія, біль у животі, нудота, закреп	3	5	1	4	-	2
Сонливість	-	8	-	8	-	3
Головний біль	2	8	5	8	7	3
Дезорієнтація	-	-	-	-	-	-
Задишка	-	-	-	-	-	-
Шкірні висипи	-	-	-	-	-	-
Набряки	-	-	-	-	-	-
Інтоксикація	-	-	-	-	-	-
Порушення дихання	-	-	-	-	-	-
Затримка сечовиділення	-	-	-	-	-	1

збільшення у хворих основної групи, як при малоінвазивних артроскопічних втручаннях (6,2±1,3 год), так і після операцій з приводу переломів кісточок гомілки (4,2±1,4 год), що доводить адекватність інтраопераційно розпочатого знеболювання із застосуванням парентерального парацетамолу.

Крім того, в основній групі хворих під час виконання артроскопічних втручань визначено достовірне ($p < 0,01$) зменшення необхідної тривалості знеболювання порівняно з контрольною групою. У пацієнтів, яким виконували металоостеосинтез, достовірного зменшення тривалості знеболювання не виявили, а загальний термін необхідного післяопераційного знеболювання становив близько трьох діб.

Різниця у групах порівняння за тривалістю знеболювального ефекту при артроскопічних оперативних втручаннях та металоостеосинтезі була статистично недостовірною ($p > 0,05$). Це підтверджує можливість виключення використання опіоїдних аналгетиків та адекватність інтраопераційно розпочатого застосування парацетамолу (Інфулгану) для забезпечення достатньої тривалості знеболювання в післяопераційному періоді у зазначеної категорії хворих.

Серед побічних ефектів (табл. 2), викликаних використанням фармакологічних засобів, в основній групі зафіксовано диспепсичні розлади у трьох хворих та головний біль у перші три доби після операції у семи пацієнтів. Диспепсичні розлади тривали упродовж першої доби, а потім зникали без застосування будь-якої терапії. Головний біль може бути пов'язаний насамперед з порушенням хворими ліжкового режиму після анестезії та особливостями її виконання. Унаслідок проведення загальнотерапевтичних заходів спостерігався швидкий регрес згаданих побічних симптомів.

У групі порівняння після застосування опіатних аналгетиків було зареєстровано побічні явища у вигляді сонливості (8 пацієнтів), нудоти (5 пацієнтів), головного болю (8 пацієнтів), які, ймовірно, викликані як особливостями наркозу, так і призначенням опіоїдів. У одного хворого на третю добу виникла затримка сечовиділення.

Таким чином, призначення парацетамолу (Інфулгану) для періопераційного знеболювання під час виконання артроскопічних оперативних втручань у хворих із внутрішньосуглобовими пошкодженнями колінного суглоба та металоостеосинтезу при переломах кісточок гомілки дозволяє зменшити інтенсивність болю у післяопераційному періоді, уникнути необхідності застосування опіатного знеболювання у пацієнтів зі слабким та помірно вираженим больовим синдромом, а також запобігти виникненню низки побічних ефектів, пов'язаних із використанням наркотичних аналгетиків.

Отримані нами дані про застосування Інфулгану в ортопедичних хворих із середнім ступенем інтенсивності больового синдрому щодо динаміки інтенсивності больового синдрому, тривалості знеболювального ефекту та часу знеболювання упродовж перших 72 год після оперативного втручання свідчать про його аналогічну ефективність порівняно з препаратом Перфалган (за відповідними параметрами з даних літератури).

У разі використання парацетамолу в рекомендованих дозах і правильного відбору пацієнтів токсичні ефекти препарату не спостерігаються.

Поява на українському фармацевтичному ринку парентерального парацетамолу – препарату Інфулган дозволяє раціоналізувати методику періопераційної мультимодальної аналгезії з підвищенням її безпечності та ефективності.

Список літератури знаходиться в редакції. 

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Українці»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день