

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



О.А. Бур'янов

Знеболювальна терапія у хворих з пошкодженнями та захворюваннями опорно-рухового апарату 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 більового збудження у центральній нервовій системі (ЦНС). Посттравматичний більовий синдром є гострим, ноцицептивним (соматогенным) і полімодальним та включає соматичну, вісцеральну і нейрогенну складові. Саме це визначає необхідність застосування мультимодальної фармакотерапії зазначеного більового синдрому з метою гальмування аферентного потоку більової імпульсації на різних рівнях його 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 більовим синдромом, належать місцеві анестетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), наркотичні аналгетики, кетамін у суб наркотичних 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 ультцерогенным 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 торговим іменем Perfolgan (Bristol-Myers Squibb). Відтоді у значній кількості клінічних досліджень доведено високу ефективність та безпечності використання Перфалгану як аналгезуючого засобу у різних галузях медицини. Зокрема, про застосування внутрішньовенного парацетамолу в ортопедичних хворих йдеється у дослідженнях 2005 та 2011 років, проведених R.S. Sinatra, J.S. Jahr, L.W. Reynolds, E.R. Viscusi та ін. Автори повідомили про результати оцінки знеболювального ефекту одноразового та багаторазового внутрішньовенного введення 1000 мг парацетамолу в поєданні з морфіном та порівняно з плацебо протягом 24 год у 101 пацієнта з помірно вираженим та сильним більовим 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 задовільнності 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, бліювання, пригнічення дихання, не впливає на такі важливі показники, як агрегація тромбоцитів і час згортання крові, не має ультцерогенної 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 використанням таблетованих форм з огляду на кращу керованість плазмової 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 більовому синдромі.

У хірургічній клініці парацетамол зазвичай застосовують у двох варіантах. З одного боку, його можна призначати як аналгетичний та антипріретичний компонент загальної інгаляційної або неінгаляційної анестезії. У разі використання цієї методики парацетамол у дозі 1000 мг вводять як засіб премедикації або внутрішньовенно після індукації 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 аналгетичний та антипріретичний ефект парацетамолу в комплексній післяопераційній аналгезії із застосуванням ад'ювантних засобів (антигістамінних, седативних, гормональних) у поєданні з іншими не наркотичними аналгетиками, 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 поєданні з іншими лікарськими засобами.

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

(гастропатії, порушення гемокоагуляції, лейкопенія тощо).

Точка зору щодо високої гепатотоксичності парацетамолу заснована на даних про випадки субідальногого отруєння парацетамолом у США. Застосування максимальної рекомендованої добової дози парацетамолу протягом трьох днів поспіль у пацієнтів, які страждають на алкогольм, не призводило до збільшення в сироватці крові рівня трансаміназ або інших маркерів ураження печінки. Таким чином, можна стверджувати, що призначення парацетамолу пацієнтам із більовим синдромом і пропасциєю протягом трьох днів є безпечною. 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 торговою 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 безпечності застосування Інфулгану було продемонстровано у проспективному порівняльному дослідженні періопераційної аналгезії у 49 хворих з гострими пошкодженнями менісків колінного суглоба та переломами кісточок надп'ятково-гомілкового 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, приблизно за 30 хв до закінчення операції, внутрішньовенно вводили парацетамол (Інфулган) у дозі 1000 мг, а надалі в день операційного втручання – по 1000 мг через 4-5 год. На другу добу тричі з інтервалом у 6 год продовжували внутрішньовенну терапію, на третю добу препарат вводили до 2 разів за потребою.

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 AO/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 гомілково-ступневого суглоба виконано у 9 пацієнтів. Методики оперативних втручань та обсяг операції у порівняваних групах були ідентичними. Віковий склад хворих у групах порівняння був аналогічним, вік пацієнтів становив від 18 до 65 років (у середньому 42±18,7 року).

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 аналгетика, тривалість застосування знеболювальної терапії та аналгетичного ефекту (табл. 1). Оцінку інтенсивності більового синдрому у післяопераційному періоді з метою знеболювання отримували наркотичні аналгетики (промедол) за наведеною схемою. Крім того, до комплексу медикаментозного лікування в обох групах входили допоміжні препарати у загальноприйнятіх середньотерапевтичних дозах за ідентичними схемами. Також фіксували наявність побічних ефектів застосування парацетамолу та наркотичних аналгетиків і загальне самопочуття хворих.

Оцінка результатів лікування за ВАШ (VAS, Huskisson) засвідчила, що в основній групі пацієнтів, яким Інфулган вводили інтраопераційно, середні показники інтенсивності більового 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 паритеті.

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
		Контрольна	4,2±1,3**
	Друга доба	Основна	3,0±0,9
		Контрольна	3,9±0,8**
Час першої вимоги аналгетика, год	Третя доба	Основна	2,1±0,6
		Контрольна	3,2±0,3*
	Основна	6,2±1,3	6,2±1,3
		Контрольна	4,2±1,6*
Тривалість застосування знеболювання, діб	Основна	0,8±0,7	2,8±0,9
	Контрольна	1,7±1,1*	3,1±0,3***
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

Контроль виникнення побічних ефектів	Групи спостереження в динаміці		Перша доба		Друга доба		Третя доба	
	Основна	Порівняння	Основна	Порівняння	Основна	Порівняння	Основна	Порівняння
Кількість випадків у групах, <i>n</i>								
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 ($6,2\pm1,3$ год), так і після операцій з приводу переломів кісточок гомілки ($4,2\pm1,4$ год), що доводить адекватність інтраопераційно розпочатого знеболювання із застосуванням парентерального паракетамолу.

Крім того, в основній групі хворих під час виконання артроскопічних втручань визначенено достовірне ($p<0,01$) зменшення необхідності 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 опійдінних аналгетиків та адекватність інтраопераційно розпочатого застосування паракетамолу (Інфулгану) для забезпечення достатньої тривалості знеболювання в післяопераційному періоді у зазначеній 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 опійних 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 опійдів. У одного хворого на третю добу виникла затримка сечовиділення.

Таким чином, призначення паракетамолу (Інфулгану) для періопераційного знеболювання під час виконання артроскопічних оперативних втручань у хворих із внутрішньосуглобовими пошкодженнями колінного суглоба та металоостеосинтезу при переломах кісточки гомілки дозволяє зменшити інтенсивність болю у післяопераційному періоді, уникнути необхідності застосування опійного знеболювання у пацієнтів зі слабким та помірно вираженим більовим 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 більового синдрому щодо динаміки інтенсивності більового 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 паракетамолу в рекомендованих дозах і правильного відбору пацієнтів токсичні ефекти препарата не спостерігаються.

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

Список літератури знаходиться в редакції.

• Дайджест

Распространенность и факторы риска развития хронического идиопатического запора: систематический обзор и метаанализ

Несмотря на то что хронический идиопатический запор (ХИЗ) – достаточно часто встречающееся функциональное заболевание гастроинтестинального тракта, распространенность и потенциальные факторы риска формирования этой патологии ранее не анализировались. Британские ученые под руководством N.C. Suares выполнили систематический обзор и метаанализ популяционных исследований, в которых изучалась распространенность ХИЗ у взрослых (≥ 15 лет). Поиск испытаний был проведен в крупнейших базах данных – MEDLINE, EMBASE, EMBASE (по декабрь 2010). Анализ распространенности ХИЗ выполнен с учетом места проживания участников, а также пола, возраста, социально-экономического статуса пациентов, наличия/отсутствия СРК.

Среди 100 отобранных исследований в 45 из них (с общим количеством пациентов 261 040 человек) анализировалась распространенность ХИЗ. Суммарная распространенность ХИЗ (по результатам всех исследований) составила 14%. Минимальный показатель был зафиксирован в исследованиях, проведенных в странах Юго-Восточной Азии, а также в испытаниях, в которых идиопатический запор диагностировали на основании Римских критеріев II и III. Распространенность ХИЗ у представительниц женского пола превышала таковую у лиц мужского пола (ОШ 2,22). Исследователи отметили, что распространенность заболевания возрастала с увеличением возраста пациента и снижением социально-экономического статуса. Максимальная распространенность ХИЗ была зафиксирована в когорте больных, страдавших СРК (ОШ 7,98).

Таким образом, суммарная распространенность ХИЗ составляет 14%, наиболее часто заболевание развивается у лиц женского пола и у пациентов с низким социально-экономическим статусом; развитие ХИЗ ассоциировано с наличием СРК.

Suarez N.C. et al. Am J Gastroenterol 2011; 106 (9): 1582-1591.

Распространенность и факторы риска развития хронического идиопатического запора: систематический обзор и метаанализ

Несмотря на то что хронический идиопатический запор (ХИЗ) – достаточно часто встречающееся функциональное заболевание гастроинтестинального тракта, распространенность и потенциальные факторы риска формирования этой патологии ранее не анализировались. Британские ученые под руководством N.C. Suares выполнили систематический обзор и метаанализ популяционных исследований, в которых изучалась распространенность ХИЗ у взрослых (≥ 15 лет). Поиск испытаний был проведен в крупнейших базах данных – MEDLINE, EMBASE, EMBASE (по декабрь 2010). Анализ распространенности ХИЗ выполнен с учетом места проживания участников, а также пола, возраста, социально-экономического статуса пациентов, наличия/отсутствия СРК.

Среди 100 отобранных исследований в 45 из них (с общим количеством пациентов 261 040 человек) анализировалась распространенность ХИЗ. Суммарная распространенность ХИЗ (по результатам всех исследований) составила 14%. Минимальный показатель был зафиксирован в исследованиях, проведенных в странах Юго-Восточной Азии, а также в испытаниях, в которых идиопатический запор диагностировали на основании Римских критеріев II и III. Распространенность ХИЗ у представительниц женского пола превышала таковую у лиц мужского пола (ОШ 2,22). Исследователи отметили, что распространенность заболевания возрастала с увеличением возраста пациента и снижением социально-экономического статуса. Максимальная распространенность ХИЗ была зафиксирована в когорте больных, страдавших СРК (ОШ 7,98).

Таким образом, суммарная распространенность ХИЗ составляет 14%, наиболее часто заболевание развивается у лиц женского пола и у пациентов с низким социально-экономическим статусом; развитие ХИЗ ассоциировано с наличием СРК.

Suarez N.C. et al. Am J Gastroenterol 2011; 106 (9): 1582-1591.

Ефективность бисакодила в лечении хронической констипации

Ученые из медичинского університета г. Мельбурна (Австралія) опубліковали результати многоцентрового рандомізованого дослідження, посвяченого дослідженю ефективності та безпеки перорального приємства бісакодила в лікуванні хронічного запора. По завершенні 2-недельного отмивочного періоду пацієнти були рандомізовані в соотношении 2:1 для приема 10 мг бісакодила ($n=247$) або плацебо ($n=121$) на протяженні 4 нед. Участники дослідження вели електронний дневник, в котором ежеденно регистрировали характер опорожнення кишечника. Качество жизни пациентов определяли при помощи шкалы Patient Assessment of Constipation quality of life (PACQOL).

Как показали результаты исследования, прием бісакодила спосібствовал увіличенню кількості самопроизвольних дефекацій на протяженні недели ($1,1\pm0,1$ до $5,2\pm0,3$) по сравненню з плацебо ($1,1\pm0,1$ до $1,9\pm0,3$; $p<0,0001$). Частота досягнення вторичних конечних точок (число дефекацій, сопровождающихся ощущенням повного опорожнення кишечника; кількість актів дефекацій в неделю; вираженість клініческих проявлень запорів) в групі бісакодила була вище, чим в групі плацебо ($p<0,0001$). Качество жизни пацієнтів, принімавших бісакодил, значителіно превосходило такове больних, получавших плацебо; терапія бісакодилом сопровождалась достовірним увіличенням показателей таких подішків PACQOL, як удовлетвореність актом дефекації, фізический та психологічний дискомфорт, тревожність ($pJ0,0070$). Препарат характеризувався хорошою переносимістю.

Таким образом, пероральний прием бісакодила ефективен в лечении хронического запора; препарат нормализует моторную функцию кишечника, уменьшает выраженность клинических симптомов запора и улучшает качество жизни больных.

Kamm M.A. et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9 (7): 577-583.