

**ЗНИЖЕННЯ ІНТЕНСИВНОСТІ  
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ  
ПРЕВЕНТИВНОЮ АНАЛГЕЗІЄЮ  
НПЗП: НОВИЙ ПІДХІД ДО  
СТАРОЇ ПРОБЛЕМИ**

Сергій Бишовець

доцент кафедри анестезіології та інтенсивної  
терапії НМАПО імені П.Л. Шупика



Ампутація ноги без анестезії  
лікарня Св. Фоми, Лондон, 1775 р.

- боротьба з післяопераційним болем досьогодні є суттєвою проблемою медицини
  - сучасна фармакологія дозволяє опанувати больову реакцію, але 100% ефективності й відсутності небажаних реакцій досягнути поки що не вдається •
- неадекватна аналгезія в ранньому післяопераційному періоді відмічається у 30-50% хворих

С.Г. Бугайцов, 2007

- в США 33-75% пацієнтів мають скарги на біль середнього й сильного ступенів, незважаючи на знеболювання

L. Cohen, 2005; M.A. Burmeister, 2003

- хірургічна травма ініціює нейрогуморальні процеси – джерело висхідного больового потоку
- периферичний механізм ПО болю обумовлено медіаторами-алогенами в травмованих тканинах: простагландінами, лейкотрієнами, кінінами, збуджуючими амінокислотами
  - започаткований больовий імпульс розповсюджується через відповідні відділи спинного та головного мозку. Як наслідок виникають стресові реакції серцево-судинної, ендокринної, дихальної та інш. систем

- традиційні методи ПО знеболювання опіоїдами, навіть у високих дозах, не блокують стресорну реакцію й пов'язані з нею порушення гомеостазу, відповідно із збільшенням дози – наростають й відомі побічні ефекти

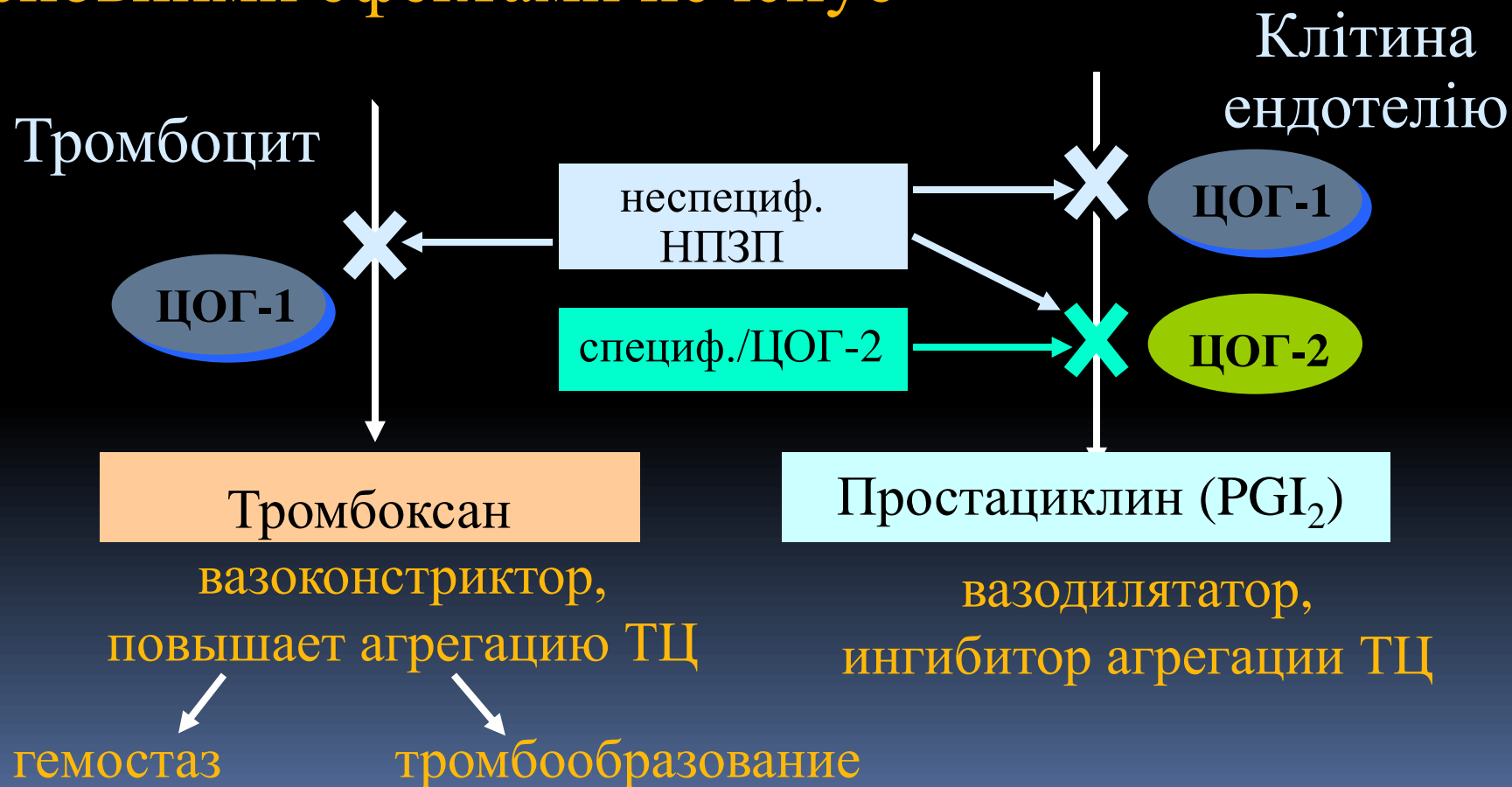
Е. Moizo, 2004

- натепер для терапії ПО болю використовують біля 20 НПЗП з загальними терапевтичними й побічними ефектами

Е.Л. Насонов, 2005

- всі НПЗП - слабкі органічні к-ти суттєво зв'язуються з протеїнами – гіпоальбумінемія або призначення декількох НПЗП в еквідозах збільшують токсичність

- ефективність-токсичність НПЗП – пригнічення ЦОГ – біотрансформація арахідонової к-ти
- прямого зв'язку між ступенем інгібіції і основними ефектами не існує



- ЦОГ<sub>1</sub> – «конституційний» фермент – присутній у більшості тканин і регулює фізіологічні ефекти ПГ
- ЦОГ<sub>2</sub> з'являється й її концентрація ↑ збільшується на тлі розвитку запалення
  - ↓ ЦОГ<sub>2</sub> – один із важливих протизапальних й аналгетичних ефектів НПЗП, а блокада ЦОГ<sub>1</sub> призводить до розвитку ускладнень
  - ЦОГ<sub>2</sub> грає роль «структурного» ферменту в мозку, нирках, кістках та, вірогідно, репродуктивній системі жінок. Її експресія, на відміну від ЦОГ<sub>1</sub>, пригнічується глюкокортикоїдами

- натепер доведено існування ЦОГ<sub>3</sub> – деривату ЦОГ<sub>1</sub>
  - на цей факт потрібно звернути увагу, тому що неселективні блокатори ЦОГ, інгібуючи ЦОГ<sub>1</sub> відповідно пригнічують і ЦОГ<sub>3</sub>
  - ця ізоформа існує в клітинах кори головного мозку і при її інгібіції зменшується рівень ПГ E<sub>2</sub>, що є підвалиною центрального механізму жарознижуючої й аналгетичної дій неселективних НПЗП

О.Я. Бабак, 2007; Е.А. Галушко, 2006; Н. Tannenbaum, 2005



Аналгетична й протизапальна активність  
НПЗП додатково реалізується:

- пригнічення функції нейтрофілів і взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин
- інгібіції активації фактору транскрипції NF- $\kappa$ B (регулює синтез прозапальних медіаторів)
- центральних антиноцицептивних й опіоїдподібних ефектів

## НПЗП:

- ↓ звільнення протеолітичн. ферментів
- ↓ синтез урокінази, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, матричної металопротеїнази, колагенази та каспази-3, тим самим регулюють апоптоз клітин в зоні запалення
- ↓ проліферацію пухлинних клітин

L. Blot, 2005; A. Bennet, 2001; E. Maneiro, 2001

- у рацемічних несел. НПЗП різниця в ефектах (протизапальний, аналгетичний, токсичний) залежить від співвідношення ліво- й право-обертаючих енантіомерів
  - в останні роки переглянуто думку, що ЦОГ<sub>1</sub> – «позитивний», а ЦОГ<sub>2</sub> – «негативний» ферменти. У розвитку болю й запалення приймає безпосередню участь і ЦОГ<sub>1</sub>

Неселективні НПЗП можуть  
перевершувати блокатори ЦОГ<sub>2</sub> за  
ефективністю та бути порівняними  
за безпекою, наприклад, S-  
енантіомер кетопрофену – дексалгін

О.Я. Бабак, 2007; С.М. Бишовець, 2007

Схеми ПО знеболювання в Україні залишаються емпіричними. Впливають традиції лікарні

Ю.Ю. Кобеляцький, 2007

Значний інтерес має концепція превентивної аналгезії НПЗП

В.І. Черній, 2008; Р.Б. Мячин, 2002; Н.А. Осипова, 2001

## Основні принципи знеболювання в деяких лікарнях:

- до операції нічого не вводити
- після операції не призначати аналгетики поки не буде суттєвого болю
- коли болить – дати овер-мікст, звичайно з застосуванням поліпрагмазії та в мегадозах.
- основні препарати – **аналгін** (>2 г/добу), кетанов, дексалгін, димедрол, іноді сібазон, коли зовсім погано – опіати



## Відповідні ускладнення:

- ШКК, в кращому варіанті гастро-дуоденопатії
- неадекватний контроль болю

- імунодепресія та алергізація
- інфекційні проблеми;
- уповільнена репарація тканин
- алодінії, хронічний больовий синдром
- нирково-печінкова дисфункція, навіть, ГНН
- когнітивні дисфункції.

# Гастропатії – найчастіше ускладнення НПЗП

100% - гострий гастрит через 7 діб

15-30% - виразки ШКТ

О.Я. Бабак, 2007

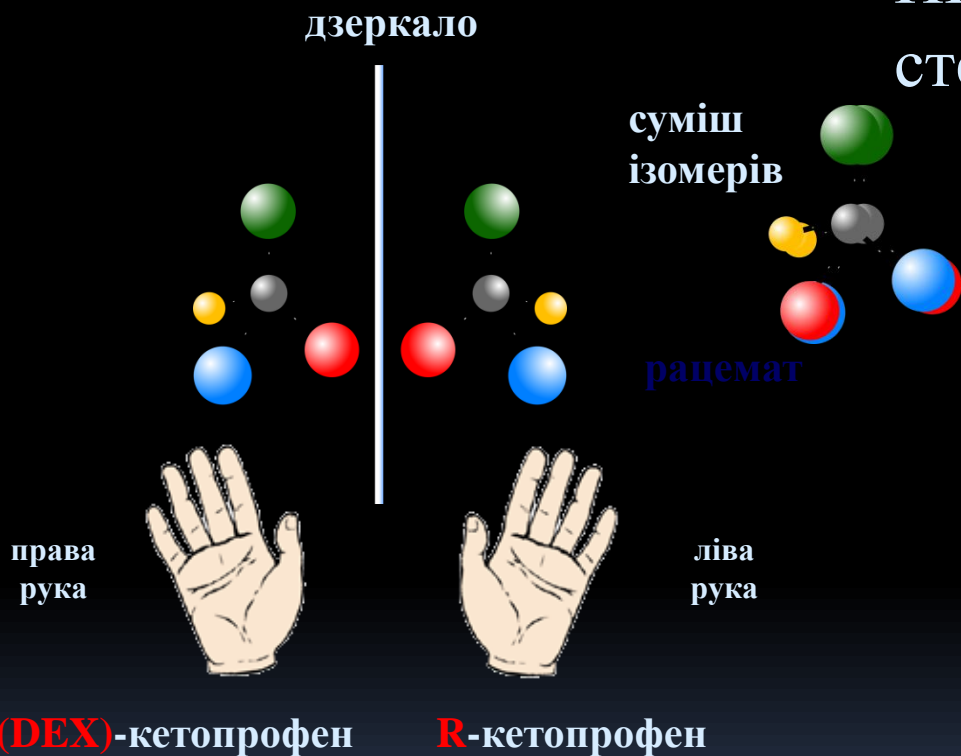
Все це «списується» звичайно за  
рахунок хворого за принципом Вінні-  
Пуха – «це неправильні бджоли і мед у  
них теж неправильний»



в якості засобу превентивної  
аналгезії із НПЗП був обраний  
дексалгін (декскетопрофен),  
Berlin-Chemie (Menarini), якій  
блокує ЦОГ-1, 2

# Стереоселективність

Кетопрофен – один із найпотужніших аналгетиків групи НПЗП, є сумішшю 2-х стереоізомерів



але!

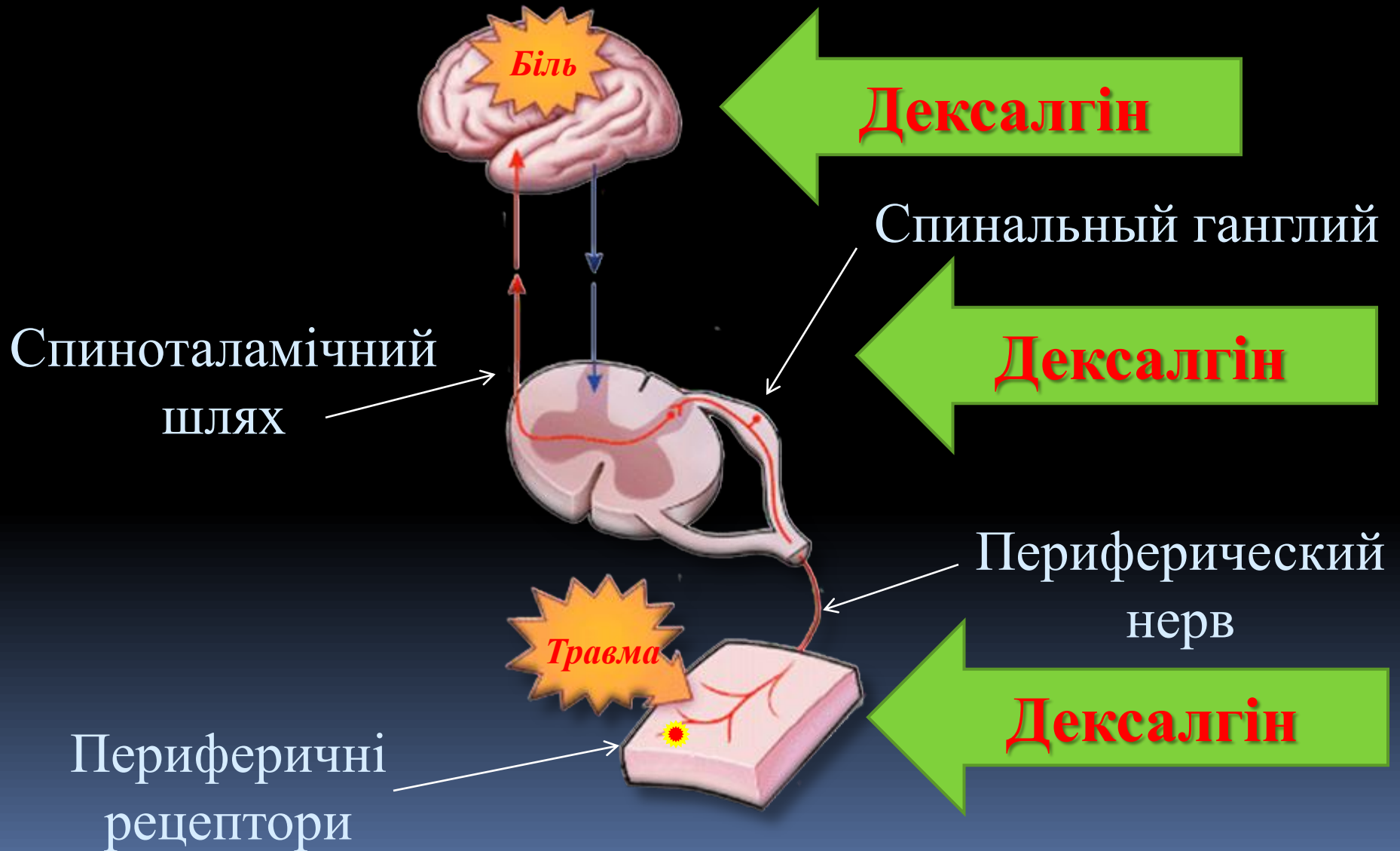
тільки один ізомер має потужний знеболюючий ефект –  
**S-(декс) кетопрофен**

- ✓ Дексалгін взаємодіє з ЦОГ в 5 разів активніше, ніж рацемічний кетопрофен і в 100 разів активніше, ніж лівообертаючий ізомер, проникає через ГЕБ завдяки високій ліпофільності
- ✓ діє центральне на рівні задніх стовпів спинного мозку (деполяризація нейронів)
- ✓ блокує NMDA-рецептори (N-метил D-аспартат), які модулюють больовий імпульс (інгібує утворення кінуренової кислоти – антагоніста NMDA)
- ✓ ВВ, гепаріни

# Співвідношення ефективність/гастроентеротоксичність НПЗП



# Шляхи болю



## КОКЛ – 60 пацієнток I-II ASA – рандомізація

- вік – 54,1 ± 4,2 роки
- маса тіла – 74,1 ± 3,7 кг
- індекс маси тіла – 25,8 кг/м<sup>2</sup>
- ЛСХЕ, тривалість – 35-55 хв
- групи: ТА<sup>Д</sup> і ТА<sup>П</sup> ; СА<sup>Д</sup> і СА<sup>П</sup>
- основні підгрупи отримували в/в по 50 мг дексалгіну за 45 хв. до операції та в післяопераційному періоді по 50 мг кожні 8 год
- контрольні групи – плацебо з тотожним алгоритмом, а в післяопераційному періоді по 50 мг дексалгіну кожні 8 год
- термін знеболювання 2-3 доби

## В групах ТА індукцію здійснювали:

- 0,06 мг/кг аркурон
- 4 мкг/кг фентаніл + 0,3 мг/кг кетамін
- 5 мг/кг тіопентал-натрій
- ШВЛ  $N_2O:O_2=3:1$
- ТА 4,5 мкг/кг/г фентаніл + 0,2 мг/кг/г кетамін

## В групах СА:

- гіпербар. бупівакаїн 15 мг
- 0,12 мг бупренорфін
- збережена притомність
- адреналін «за потребою» 0,08-0,18 мг/годину

- АТ, ЧСС, ЕКГ, SpO<sub>2</sub> «Viridia T3» (Hewlett Packard, Німеччина)
  - Моніторинг цукру в крові: 1-й – до операції, 2-й – після розрізу шкіри, 3-й – на основному етапі, 4-й – через год після ЛСХЕ; 5-й – через 4 год, 6-й – через добу
  - ПО біль за 10 см ВАШ болю через 1, 4, 10, 24 та 48 год після операції
  - Відмічали ПО нудоту й блювоту, термін першого самостійного підйому з ліжка та початок ентерального харчування



# Гемодинаміка та глікемія пацієнток групи ТА (M±m)

Підгрупа	Показник	Етапи дослідження					
		1	2	3	4	5	6
ТА <sup>Д</sup> , основна (n=15)	Частота серцевих скорочень за 1 хв.	85,4±3,8	89,2±2,4	79,5±2,9	84,7±2,2	86,5±2,8	78,4±2,3
	Середній артеріальний тиск, мм рт. ст.	102,4±2,6	94,9±1,4	96,8±1,8	101,6±2,1	101,3±2,2	94,8±2,7
	Глікемія, ммоль/л	5,8±0,4	5,3±0,2	5,2±0,2	6,2±0,4	6,2, ±0,4	5,6±0,2
ТА <sup>П</sup> , контрольна (n=15)	Частота серцевих скорочень за 1 хв.	82,6±3,6	92,5±2,2	84,2±1,8	82,4±2,4	84,6±2,7	83±2,8
	Середній артеріальний тиск, мм рт. ст.	96,6±2,9	104,3±2,3	100,0±1,8	103,3±2,4	102,2±2,8	98,6±2,7
	Глікемія, ммоль/л	5,5±0.1	5,7±0,2	5,2±0,2	6,4±0,4	6,8±0,4	5,5±0,2

# Гемодинаміка та глікемія пацієнток групи СА (M±m)

Підгрупа	Показник	Етапи дослідження					
		1	2	3	4	5	6
СА <sup>Д</sup> , основна (n=15)	Частота серцевих скорочень за 1 хв.	85,3±3,8	77,3±3,1	69,9±1,9	68,9±2,1	72,6±2,7	74,4±2,4
	Середній артеріальний тиск, мм рт. ст.	98,4±4,3	79,4±2,1	76,9±1,9	77,1±1,9	86,3±2,1	87,8±2,3
	Глікемія, ммоль/л	5,5±0,4	5,3±0,2	5,2±0,2	6,1±0,4	6,2, ±0,4	5,4±0,2
СА <sup>П</sup> , контрольна (n=15)	Частота серцевих скорочень за 1 хв.	82,6±3,6	74,5±3,2	76,2±2,8	69,4±2,8	84,6±3,7	83±2,8
	Середній артеріальний тиск, мм рт. ст.	96,6±2,9	77,3±3,5	75,0±2,8	79,3±2,6	92,2±2,8	98,6±3,1
	Глікемія, ммоль/л	5,2±0.1	5,7±0,2	5,3±0,2	6,0±0,4	6,8±0,4	5,6±0,2

## ВАШ пацієток груп ТА

Підгрупа	ВАШ, бали				
	Через 1 годину	Через 4 години	Через 10 годин	Через 24 години	Через 48 годин
ТА <sup>Д</sup> , основна (n=15)	2,1±0,08	2,0±0,05	1,9±0,08	1,8±0,05	1,6±0,08
ТА <sup>П</sup> , контрольна (n=15)	2,2±0,05	2,4±0,08	2,4±0,08	1,9±0,09	1,5±0,08

## ВАШ пацієток груп СА

Підгрупа	ВАШ, бали				
	Через 1 годину	Через 4 години	Через 10 годин	Через 24 години	Через 48 годин
СА <sup>Д</sup> , основна (n=15)	0	0,09±0,05	0,74±0,07	1,28±0,06	0,70±0,06
СА <sup>П</sup> , контрольна (n=15)	0	0,14±0,05	0,94±0,08	1,67±0,09	0,82±0,08

# Висновки

- премедикація НПЗП дексалгіном 50 мг в/в зменшувало інтраопераційну стрес-реакцію
- превентивна аналгезія НПЗП дексалгіном покращувала післяопераційний знеболюючий профіль
- спінальна анестезія у сполученні з пред- і післяопераційним введенням НПЗП дексалгіну ефективніше попереджувала больовий синдром після лапароскопічної холецистектомії, ніж загальне знеболювання

- не відмічалось суттєвих змін загального й біохімічного аналізів крові, що є позитивною характеристикою профілю «ефективність-безпека», не виникало інтраопераційної гіперглікемії, що свідчило про ефективність знеболювання

- покращення якості аналгезії зменшувало інтраопераційну стрес-реакцію і епізодів післяопераційної нудоти й блювоти, дозволяло проводити ранню активізацію пацієнтів й, відповідно, скорочувало період реабілітації.

*Розумний наслідок передбачає,  
Почавши щось кінець охопить зором...*

Джалаледдін Румі (1207-1273)