

# РОЛЬ ВЫБОРА РЕЖИМА МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В КОМПЛЕКСЕ ТЕРАПИИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ПОЖИЛЫХ

Ю. В. Волкова, А. А. Хижняк, В. Г. Полторацкий, М. А. Долженко, Е. А. Баусов

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Было обследовано 90 геронтологических пострадавших с травмой. Исследовались клинико-биохимические параметры, газовый состав крови, маркеры апоптоза и эндотелиальной дисфункции, а также интенсивности болевого синдрома, качества анальгезии. Выявлено, что применение в комплексе интенсивной терапии травматической болезни у геронтологических больных парацетамола достоверно снижает степень выраженности болевого синдрома на фоне минимальной суточной дозы и непродолжительного срока вынужденной потребности в обезболивании.

**Ключевые слова:** боль, травма, геронтологические больные.

## РОЛЬ ВИБОРУ РЕЖИМУ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ В КОМПЛЕКСІ ТЕРАПІЇ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

Ю. В. Волкова, А. А. Хижняк, В. Г. Полторацький, М. О. Долженко, Є. О. Баусов

**Резюме.** Було обстежено 90 геронтологічних потерпілих з травмою. Досліджувалися клініко-біохімічні параметри, газовий склад крові, маркери апоптоза і ендотеліальної дисфункції, а також інтенсивності болювого синдрому, якості анальгезії. Виявлено, що застосування у комплексі інтенсивної терапії травматичної хвороби у геронтологічних хворих парацетамолу вірогідно знижує ступінь виразності болювого синдрому на фоні мінімальної добової дози і нетривалого терміну змушеної потреби в знеболюванні.

**Ключові слова:** біль, травма, геронтологічні хворі.

## THE ROLE OF THE MULTIMODAL ANALGESIA IN THE COMPLEX THERAPY OF GERONTOLOGY PATIENTS WITH TRAUMATIC DISEASE.

Yu. V. Volkova, A. A. Khyzhnyak, V. G. Poltoratskiy, M. A. Dolzhenko, E. A. Bausov

**Summary.** Was surveyed 90 geriatric patients with trauma. We investigated the clinical and biochemical parameters, blood gases, and apoptosis markers of endothelial dysfunction, and pain intensity, quality of analgesia. Revealed that the use of a complex of intensive therapy of traumatic disease in geriatric patients paracetamol significantly reduced the severity of pain against the minimum daily dose and short term needs forced anesthesia.

**Keywords:** pain, trauma, gerontological patients.

Адрес для переписки:

Волкова Юлия Викторовна

канд. мед. наук, доцент

Харьковский национальный медицинский университет

61022, Харьков, пр. Ленина, 4

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с развитием научно-технического прогресса современная медицина стремится к уменьшению числа послеоперационных осложнений, уменьшению сроков пребывания в стационаре и снижению экономических затрат на лечение [1].

Учитывая, что течение травматической болезни определяет реактивность организма, зависящую от анатомо-физиологических особенностей каждого конкретного больного, особого внимания заслуживают пациенты геронтологической группы, у которых возрастные изменения и сопутствующая соматическая патология выдвигают определенные требования к проводимому лечению.

Обусловленный даже минимальной кровопотерей повышенный кислородный долг, который возникает у пожилых пациентов на фоне количественного дефицита «полноценных эритроцитов», а также вызванная болевым синдромом гиперактивация симпатической нервной системы с последующим повышением потребности миокарда в кислороде

и увеличением уровня плазменной концентрации катехоламинов-прокоагулянтов усугубляют развитие многокомпонентной гипоксии у геронтологических больных, что оказывает негативное влияние на прогноз травматической болезни в целом [2–4]. При этом на протяжении всего периода лечения таких пациентов важным фактором остается высокая вероятность наличия в клинической картине протопатической и висцеральной боли, что непосредственно связано именно с изменением кислородного режима тканей — развитием кислородной недостаточности — энергетического эквивалента структурного дефицита [5, 6].

Учитывая все возможные последствия неадекватного посттравматического и/или послеоперационного обезбоживания у пожилых больных с травмой, именно пациенты геронтологической группы требуют к себе особого внимания, так как возрастные изменения их организма и сопутствующая соматическая патология выдвигают определенные требования к назначению анальгетиков.

Именно поэтому целью нашего исследования был поиск наиболее рационального подхода к обезболиванию в стационарный период лечения геронтологических пациентов с травмой, направленный на максимально эффективную борьбу с болевым синдромом при минимально возможных негативных клинических эффектах. Основными задачами исследования были определение качества и длительности анальгетического эффекта, а также частоты и характера негативных эффектов применяемых обезболивающих средств.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом внезапности получения пожилым пациентом травмы, следует отметить, что в реализации болевого синдрома принимают участие все известные составляющие формирования чувства боли в организме. Так повреждение тканей (травма) вызывает активацию болевых рецепторов, достижение критической массы которых запускает механизм формирования болевой импульсации [7]. Повторная активация этих рецепторов вызывает изменения, как в центральной, так и в периферической нервной системе [8]. Далее происходит передача импульса в задние рога спинного мозга, где происходит восприятие и модификация боли [9]. Именно здесь информация про боль квалифицируется по степени значимости для организма и передается в многочисленные центры спинного и головного мозга для дальнейшего формирования поведенческого ответа с формированием чувства боли в головном мозге [10].

Учитывая многокомпонентность процесса формирования болевого ощущения, которая в пожилом возрасте усугубляются такими факторами как сложность контакта с пациентом ввиду нарушения психо-эмоциональной сферы, постинсультных изменений речи, зачастую нежелания контактировать с лечащим врачом, применение большого количества медикаментов для лечения сопутствующей соматической патологии, трудности в приеме пищи, связанные с патологическими процессами в полости рта (отсутствие зубов, пародонтоз) и т.д., нами на базе отделения политравмы КЗОЗ «ХГКБСНМП им. проф. А. И. Мещанинова» было проведено длительное комплексное клинико-инструментальное и лабораторное динамическое изучение гемодинамических показателей, газового состава крови, развернутой коагулограммы; маркеров системного воспалительного ответа TNF- $\alpha$ , интерлейкинов 1 и 6, апоптотического каскада — каспаз 3 и 8 методом иммуноферментного анализа у геронтологических пациентов с травмой.

Условиями выбора пациентов в исследование были возраст более 60 лет, наличие травмы, требующей стационарного лечения (максимально допустимая кровопотеря 500–1000 мл), возможность продуктивного контакта с пациентом в момент поступления, получение от пациента информированного согласия на включение его в исследова-

ние. Для правильной стратификации в исследование включали больных с оценкой по шкале APACHE II менее 10 баллов, которым в обязательном порядке выполнялась травматологическая коррекция в условиях операционной (без применения ИВЛ).

Пациенты были распределены на 3 группы, №1 (n=38), №2 (n=32), №3 (n=20), которые достоверно не отличались по полу, возрасту, антропометрическим данным, характеру повреждений, времени с момента получения травмы до поступления в стационар.

Все пациенты в период стационарного лечения получали идентичный лечебный комплекс за исключением программы обезбоживания. При выборе комплекса препаратов для анальгезии мы руководствовались ускоренной реабилитационной программой (Fast-track хирургия), которая позволила снизить количество постстационарных осложнений, уменьшила экономические затраты и включает в себя проведение минимально-инвазивных ургентных манипуляций, оптимальное введение жидкостей, предупреждение интраоперационной гипоксии, уменьшение количества случаев послеоперационной тошноты и рвоты, адекватную нутриционную поддержку, максимально раннюю иммобилизацию пациентов и сбалансированную анальгезию [11]. Также мы применяли современные принципы лечения боли по данным ВОЗ [12]: принцип индивидуального подхода, ступенчатый принцип, принцип своевременного введения и принцип адекватности способа введения. Перед выбором схем обезбоживания, нами был проанализирован спектр опиоидных, неопиоидных анальгетиков и адъювантов в отношении их фармакодинамики и возможных побочных эффектов. С учетом наличия факторов, лимитирующих использование у пожилых пациентов агонистов опиоидных рецепторов [13], нами как альтернатива обезбоживания в раннем посттравматическом периоде (в том числе и в условиях операционной) были выбраны агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов, при вынужденном назначении которых мы стремились к минимизации суточной дозировки у каждого из обследуемых пациентов. При назначении препаратов с нестероидным противовоспалительным действием мы стремились также к минимизации индивидуальных дозировок ввиду большого количества негативных эффектов при их назначении, в том числе и у пациентов геронтологической группы. При этом, основными принципами при формировании анальгетической программы были максимальная сила анальгезии, максимальная безопасность, минимизация влияния на агрегацию тромбоцитов и время свертываемости крови, минимальное количество лекарственных взаимодействий.

Таким образом, пациенты группы №1 с целью анальгезии получали ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) + адъювант, группы №2 — ингибитор

(ЦОГ) + налбуфин, групи №2 — с момента поступления парацетамол + налбуфин по требованию.

Дозирование препаратов проводилось с учетом наличия у пострадавших сопутствующей соматической патологии и осуществлялось по результатам определения интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале, шкале качества анальгезии Likert с обязательным определением минимальной, средней и максимально зарегистрированной потребности в обезболивании. Клинические эффекты оценивались с целью предупреждения возможного расширения рецептных полей и повышения чувствительности болевосприимчивых нейрональных структур спинного мозга, что достаточно часто приводит к формированию хронических нейропатических болевых синдромов, в основе которых лежат пластические изменения нервной ткани, так как частота их развития прямо пропорционально зависит от интенсивности боли и адекватности анальгезии в первые 72 часа с момента получения травмы [14].

Выбор инъекционной формы парацетамола препарата Инфулган («Юрия-Фарм», Украина) как альтернативы ингибиторам ЦОГ был сделан ввиду особенностей его фармакодинамики. Как известно, парацетамол блокирует ЦОГ I и II только в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Отсутствие влияния на синтез простагландинов в периферических тканях обуславливает отсутствие у препарата отрицательного влияния на водно-солевой обмен (задержка натрия и воды) и слизистую пищеварительного тракта [15], что является выгодным эффектом у пациентов геронтологической группы. Учитывая анатомо-физиологические особенности стареющего организма, у больных группы №3 Инфулган назначался с момента поступления по 500 мг 3 раза в сутки (интервал 8 часов), во 2-й и 3-й день лечения — по 500 мг в сутки.

Принимая во внимание все известные негативные влияния острой боли, особенно у пациентов повышенного риска (геронтологическая группа, сопутствующая патология), нами был сформирован перечень диагностических тестов, выбранный для статистического сравнения групп обследованных пациентов. Так всем пострадавшим проводился полный комплекс клинико-лабораторного обследования с дополнительным определением на 1, 3, 7 параметров гемодинамики методом интегральной тетраполярной реографии по Тищенко с помощью «Реографа» Р4-02 №05562 с применением ЭКГ-устройства ЭК1Т-03М, параметров газового состава крови с помощью аппарата ВМС-2 МК2 «Radiometer», развернутой коагулограммы, активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) хемилюминесцентным методом с помо-

щью аппарата ХЛМЦ-01, маркера TNF- $\alpha$ , маркера апоптотического каскада — каспаз 3 и 8, внутрижелудочной рН-метрии 3-х электродным рН-зондом. Регистрацию показателей осуществляли ежедневно с 8 утра. Разделение крови на фракции проводили с помощью «Центрифуги лабораторной» ЦЛК-1 №8173, подсчет тромбоцитов в крови — методом фазово-контрастной микроскопии в камере Горяева в оксалатной среде, индуцированную агрегацию тромбоцитов — методом турбодиметрии с индукцией адреналином. Скрининговые тесты для оценки плазменного звена гемостаза включали определение активного частичного тромбопластического времени (АЧТВ) ручным методом с каолином, протромбинового времени по методу Квика, Международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени, концентрации фибриногена в плазме методом Клаусса, протеина С коагуляционным методом, антитромбина III аппаратным методом с помощью реактива «Антитромбин-Техпластин», времени лизиса эуглобулиновых сгустков (ХП $\alpha$  зависимый фибринолиз) методом добавления хлорида кальция, плазминогена методом гидролиза хромогенного субстрата, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по ортофенантролиновому тесту. Концентрацию фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) определяли с помощью ИФА анализа с использованием реактивов «TNF-Vector Best», уровня каспаз в крови — методом ИФА. Подготовку исследуемого материала для постановки методик осуществляли путем забора крови из периферических вен у пациентов во время поступления в начале проведения терапии и в дальнейшем каждый контрольный день стационарного и амбулаторного наблюдения в 8 часов. Кровь центрифугировали на протяжении 10 минут при 2000 оборотах за минуту. При разделении крови на фракции 500 — 1000 мкл сыворотки отбирали пипеткой объемом 1 мл (ГОСТ 29227-91), и, при необходимости, замораживали при температуре -20 °С, сохраняя к проведению исследования.

Для оценки достоверности отличий использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования для достижения его основной цели очень важным моментом было доказательство отсутствия достоверных отличий между группами, т.е. доказательство их репрезентативности, что подчеркивает зависимость возможных изменений в исследуемых показателях от типа схемы обезбоживания.

При проведении сравнительного анализа клинико-биохимических параметров, газового состава крови, а также маркеров апоптоза и эндотелиальной дисфункции в течение всего периода обследования достоверных отличий между группами выявлено не было, что исключает значимое влияние клинико-патогенетических аспектов болевого

синдрому на їх динаміку у обстежуваної категорії больових.

При изучении гемодинамических параметров у пациентов группы №1 было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение общего периферического сосудистого сопротивления на 1-е и 3-и сутки лечения в сравнении с группами №2 и №3 (рис. 1).

го свечения (Мах) составили у всех обстежуваних пострадаваних (306,4 ± 34,7) имп/с, а светосумма (S) за 180 с — (29429,3 ± 1137,4) имп. Средняя величина угла, который отображает способность антиоксидантных систем организма составила (67,3 ± 3,9)°.

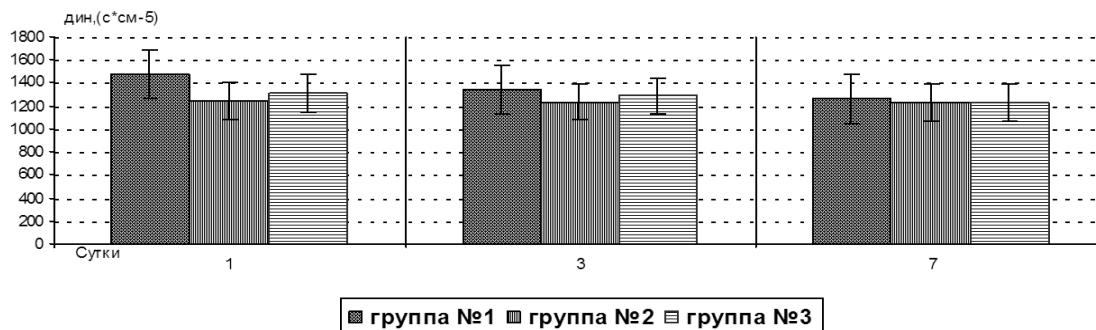


Рис. 1 Динамика общего периферического сосудистого сопротивления у обстежуваних больових.

При проведении сравнительного анализа показателя частоты дыхания была выявлена тенденция к ее увеличению также у пациентов группы №1. Аналогичная динамика отмечалась и при оценке уровня сатурации кислорода в крови.

При проведении статистической оценки показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов группы №1 было выявлено достоверная ( $p < 0,05$ ) тенденция к коагуляции на 3-и сутки обследования (АЧТВ — (42,1 ± 3,4) с; антитромбин III — (2,21 ± 0,27) мг/л) по сравнению с пациентами групп №2 и №3.

При проведении сравнительного анализа данных хемилюминесценции плазмы крови первые 24 часа госпитализации (табл. 1) было выявлено повышение интенсивности активации ПОЛ. Средние показатели максимума индуцированно-

При дальнейшем анализе динамики параметров хемилюминесценции было выявлено достоверное снижение максимального индуцированного свечения на 3-и и 7-е сутки у больових групп №2 и №3, снижение показателя светосуммы на 3-и сутки в группах №2 и №3 и увеличение величины угла, индуцированного вспышкой наиболее слабого свечения на 7-е сутки лечения также у пострадаваних групп №2 и №3 по сравнению с группой №1, что свидетельствует в пользу более активного антиоксидантного действия препаратов из комплекса терапии больових групп №2 и №3.

При проведении пациентам экспресс рН-метрии на 5-е сутки обследования мы регистрировали время начала ответа (от момента введения препарата до начала повышения рН), щелочное время (от начала повышения рН до возвращения к ис-

Таблица 1

Динамика показателей хемилюминесценции плазмы у обстежуваних пациентов

Сутки	Мах, имп/с		
	Группа №1	Группа №2	Группа №3
1	331,2 ± 41,6	284,1 ± 33,4	328,2 ± 36,1
3	315,4 ± 36,2	246,1 ± 25,9*	275,8 ± 37,2*
7	258,6 ± 33,1	228,4 ± 26,9*	223,1 ± 31,4*
Сутки	S, имп		
	Группа №1	Группа №2	Группа №3
1	30245,4 ± 1608,22	28784,2 ± 1465,52	31213,1 ± 1685,29
3	29667,2 ± 1521,44	24341,2 ± 1338,41*	25877,6 ± 1426,12*
7	24539,2 ± 1382,34	24132,1 ± 1255,41	24596,7 ± 1412,16
Сутки	τ, °		
	Группа №1	Группа №2	Группа №3
1	66,9 ± 4,1	68,7 ± 4,4	66,1 ± 3,2
3	69,2 ± 3,7	67,8 ± 3,1	68,4 ± 2,6
7	67,5 ± 4,1	73,7 ± 2,7*	71,3 ± 2,6*

Примечание. \* — достоверность отличия показателей между группами ( $p < 0,05$ ).

ходному уровню, t), время максимального повышения рН (tmax) в антральном отделе или теле желудка. При проведении сравнительного анализа полученных результатов среднее время начала ответа наименьшим было у пациентов группы №1, наибольшим — у больных группы №2. При этом средняя продолжительность ощелачивающего эффекта была максимальной в группе №3, минимальной — в группе №1. Анализ рН-грамм выявил средние максимальные цифры рН, не имеющие достоверных отличий, в группах №1 и №2, данные группы №3 достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от таковых в группах №1 и №2.

На основании оценки данных ВАШ и шкалы Likert при сопоставлении их с результатами, полученными при анализе других показателей было установлено, что применение в раннем посттравматическом периоде у геронтологических пациентов с травмой парацетамола достоверно ( $p < 0,05$ ) снижает степень выраженности болевого синдрома на фоне среднесуточной дозировки 500 мг (~10 мг/кг) и недлительного периода вынужденной потребности в обезболивании, минимизации негативных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, гемостаза и рН желудка с учетом возрастной стресс-нормы обследованных пострадавших, что способствует улучшению эмоционального состояния больных и минимизации в назначении препаратов с полным и/или частичным опиоидным агонизмом.

Таким образом, следует отметить, что для пациентов в возрасте более 60 лет с травмой оптимальной для борьбы с болевым синдромом является комбинация парацетамола и агонистов-антагонистов, последние из которых назначаются по требованию (в нашем исследовании — у 36 % пациентов).

## Выводы

- У пациентов геронтологической группы возрастные изменения и сопутствующая соматическая патология выдвигают определенные требования к использованию обезболивающих средств, которые направлены на максимально эффективную борьбу с болевым синдромом при минимально возможных негативных клинических эффектах.
- Для геронтологических пациентов с травмой оптимальной для борьбы с болевым синдромом является комбинация парацетамола и агонистов-антагонистов.

Применение предложенной схемы обезболивания позволило уменьшить степень выраженности негативных эффектов со стороны гемостаза, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем и улучшить эмоциональное состояние больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Травматическая болезнь и ее осложнения Текст / под ред. Селезнева С. А., Багненко С. Ф., Шапота Ю. Б., Курьгина А. А. — СПб.: Политехника, 2004. — 414 с.
2. Чеснокова, И. Г. Изменения в иммунной системе при травматической болезни (клинико-патогенетическое, прогностическое значение и коррекция) Текст / И. Г. Чеснокова // Иммунология. — 2000. — №6. — С.39–42.
3. Калинин, О. Г. К патогенезу травматической болезни Текст / О. Г. Калинин, А. О. Калинин // Проблемы військової охорони здоров'я. — 2002. — С. 34–43.
4. Еременко, А. А. Оценка кислородного статуса у больных в критических состояниях Текст / А. А. Еременко // Неотложная медицина в мегаполисе: Научные материалы международного форума. — М., 2004. — С. 76–77.
5. Геріатрична анестезіологія та реаніматологія Текст / Л. П. Чепкій, Л. В. Усенко // К.: Здоров'я, 1994. — 256 с.
6. Котельников, А. В. Проницаемость гистогематического барьера органов и тканей при старении Текст / Котельников А. В., Теплый Д. Л // Клиническая геронтология. — 2006. — № 3. — С.21–25.
7. Асанов, Е. О. Вікові особливості реакції організму на гіпоксичний стрес: механізми та шляхи підвищення стійкості до гіпоксії Текст : Автореферат дис... д. мед. н.. Ін-т геронтології АМН України. — Київ, 2008. — 36 с.
8. Fioramonti, J. Centrally acting agents and visceral sensitivity Text / J. Fioramonti, L. Bueno. // Gut. — 2002. — V. 51, —5. — P. 191–195.
9. Адаптация, стресс и профилактика Текст / Ф. З. Меерсон. — М: Наука, 1981. — 278 с.
10. Овечкин, А. М. Боль в Европе. Обзор материалов 2-го Конгресса Европейской ассоциации по изучению боли Текст / А. М. Овечкин, А. В. Гнездилов // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — №5. — С. 64–71.
11. Postoperative Pain Management Text / F. M. Ferrante, T. R. VadeBoncouer. — М.: Медицина, 1998. — 640 с.
12. Wind, J. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery Text / J. Wind, S. W. Polle // Br. J. Surg. — 2006. — V 93. — P. 800–809.
13. Opioid analgesics Text / Н. В. Gutstein, Н. Akil // In: Hardman J.G., Limbird L.E., editors. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill. — 2001. — P. 569–619.
14. Malinovsky, J. M. Nalbuphine reverses urinary effects of epidural morphine: a case report Text / J. M. Malinovsky, J. Y. Lepage, G. Karam, M. Pinaud. // J. Clin. Anesth. — 2002. — V. 14. — P. 535–538.
15. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике Текст / Л. В. Яковлева, О. Н. Шаповал, И. А. Зупанец. — Киев «Морион», 2000. — С. 6–12.