

## ВЫБОР ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ

М. А. ДОЛЖЕНКО

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

**Определена эффективность обезболивания морфином, налбуфином и инфуланом у 89 геронтологических пациентов, перенесших политравму без повреждения мозга. Исследовались интенсивность боли, гликемия, кортизолемиа, интерлейкины 6 и 8. Отмечена прямая корреляционная зависимость показателей от количества баллов по шкалам ISS и APACHE-II. Инфулан снижал уровни интерлейкина 6 и 8, участвующих в возникновении болевого синдрома, т. е. влиял на звенья патогенеза болевого синдрома.**

*Ключевые слова: болевой синдром, политравма, геронтологические пациенты, морфин, налбуфин, инфулан, интерлейкины.*

Травматическая болезнь (ТБ) представляет собой сложный патологический процесс, обусловленный повреждениями нескольких анатомических областей. Эти повреждения взаимно отягощают друг друга, что ведет к одновременному развитию различных синдромов, сопровождающихся нарушением всех видов обмена [1]. Патогенез ТБ включает по крайней мере три периода: реакция организма на первичное повреждение целостности органов и тканей в момент получения травмы, реакция на операционную травму и репаративные процессы в послеоперационном периоде [2]. Первые два периода сопровождаются повреждением тканей и, следовательно, появлением в кровотоке многочисленных эндогенных веществ, называемых медиаторами системного воспалительного ответа (СВО) [3]. Эти медиаторы являются, с одной стороны, инициаторами генерализованных воспалительных реакций, с другой — их маркерами, уровень которых соответствует выраженности синдрома СВО. После локального выброса медиаторов СВО в момент получения травмы они поступают в кровоток, что ведет к генерализации воспалительной реакции и повреждению эндотелия [4].

Среди медиаторов СВО большая роль принадлежит интерлейкинам 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8). ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления, особенно велика его роль при травматическом поражении тканей. Избыточная продукция ИЛ-6 вызывает повреждение тканей вследствие аутоиммунной реакции. ИЛ-8, или хемокин CXCL8, — один из основных провоспалительных хемокинов, который образуется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. ИЛ-8 служит хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов и при высвобождении приводит к миграции этих клеток к участку тканевого повреждения.

Медиаторы СВО обуславливают не только его развитие, но и длительный болевой синдром,

появляющийся в момент травмы (эпикритическая боль) и продолжающийся в дальнейшем под влиянием медиаторов СВО (протопатическая боль). Боль становится причиной ряда вегетативных сдвигов, в том числе изменений функционального состояния систем кровообращения, дыхания, гемостаза и т. д. В механизме гиперкоагуляции при острой боли основное значение имеют ускорение тромбогенеза и усиление образования тромбина. Определенную роль играют уменьшение содержания в крови физиологических ингибиторов свертывания крови, в том числе антитромбина III (АТ III), а также угнетение фибринолиза при длительной боли [5].

Боль — также одни из факторов, запускающих стрессорные реакции, общепринятыми маркерами которых являются уровни плазменной концентрации кортизола и гликемии [6].

Принципы лечения болевого синдрома достаточно давно сформулированы, однако изучение эффективности того или иного метода обезболивания остается объектом внимания многих исследователей, поскольку один и тот же метод может продемонстрировать разную эффективность при различных патологических процессах, приводящих к развитию болевого синдрома.

Одними из главных принципов лечения боли являются:

1) устранение источника боли и восстановление поврежденных тканей, что при политравме достигается хирургической коррекцией;

2) воздействие на периферические компоненты боли при помощи соматического (устранение воспаления, отека и т. п.) и нейрохимического влияния (опиаты) на болевые рецепторы. Наиболее отчетливый эффект при этом имеют препараты, влияющие на синтез простагландинов (ненаркотические анальгетики, парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства) [7].

Посттравматическая и послеоперационная боль является протопатической, которая может

модулироваться как агонистами опиатных рецепторов, так и ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ).

Недостатки  $\mu$ -агонистов типа морфина широко известны и не требуют обсуждения. Более привлекательными выглядят  $\kappa$ -агонисты, являющиеся одновременно  $\mu$ -антагонистами (например, налбуфин). Стимуляция  $\kappa$ -рецепторов налбуфином вызывает аналгезию, седацию, возможна дисфория, депрессия дыхания не развивается, обеспечивается бо́льшая гемодинамическая стабильность, чем при использовании  $\mu$ -агонистов [8]. Некоторые исследователи считают целесообразным сочетание налбуфина с парацетамолом [9]. Однако препараты опиатов, прерывая ноцицептивную импульсацию, не оказывают никакого влияния на причину болевого синдрома, а именно — на уровень медиаторов СВО, определяемый, в частности, активностью ЦОГ. Эта задача может быть решена с помощью ингибиторов ЦОГ.

Течение ТБ определяется реактивностью организма, зависящей от анатомо-физиологических особенностей пациента [10], которые ярко выражены у геронтологических больных. Особые требования к выбору обезболивающих препаратов у этих пациентов обусловлены возрастными изменениями и сопутствующей патологией.

Цель исследования — поиск рационального выбора препаратов для послеоперационного обезболивания в остром и раннем периодах ТБ у геронтологических больных для обеспечения наиболее эффективной аналгезии при минимуме отрицательных клинических эффектов.

Были обследованы 89 больных, перенесших политравму, средний возраст которых составил  $66,16 \pm 3,81$  года, тяжесть их травмы —  $24,3 \pm 4,2$  балла по шкале ISS, тяжесть состояния —  $15,2 \pm 4,4$  (10–20) балла по шкале APACHE II. Больные с черепно-мозговой травмой в исследование не включались. Всем пациентам назначалось общепринятое интенсивное лечение, включавшее инфузионную и антибиотикотерапию, антиоксиданты, антигипоксанты, дезагреганты, антикоагулянты, витамины, противоязвенные препараты, и стандартное клиничко-лабораторное обследование. У больных при поступлении в стационар, в 1, 3, 7 и 14-е сутки после операции фиксировали выраженность болевого синдрома по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) перед очередным введением анальгетика, суточную дозу опиатных анальгетиков, а также уровни глюкозы, кортизола, ИЛ-6 и ИЛ-8.

Обследованные были разделены на три группы, статистически не различающиеся между собой по демографическим и клиничко-лабораторным показателям. Больные первой группы ( $n = 28$ ) в качестве обезболивания получали морфин в дозе  $0,13 \pm 0,02$  мг/кг каждые 4–6 ч, второй группы ( $n = 30$ ) — налбуфин в дозе  $0,12 \pm 0,02$  мг/кг каждые 4–6 ч, третьей группы ( $n = 31$ ) — инфулган в дозе 1000 мг каждые 6 ч, при необходимости дополнительного обезболивания (интенсивность

боли  $> 35$  баллов по ВАШ) им вводился налбуфин в дозе  $0,12 \pm 0,02$  мг/кг.

Все обследованные больные при поступлении не имели нарушений сознания (14–15 баллов по шкале ком Глазго), но все больные жаловались на сильную боль (70–100 баллов по ВАШ). Такие показатели напряженности стрессорных реакций, как гликемия и кортизолемиа составили в среднем  $11,2 \pm 3,0$  и  $615 \pm 202$  нмоль/л соответственно. Средние показатели уровня ИЛ-6 —  $15,5 \pm 3,5$  пг/мл, ИЛ-8 —  $102,8 \pm 16,4$  пг/мл. По всем этим показателям больные трех групп не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Между уровнем напряженности стрессорных реакций и уровнями интерлейкинов, с одной стороны, и оценкой состояния по шкалам ISS и APACHE-II — с другой, отмечена тесная корреляционная зависимость ( $r \geq 0,68 \pm 0,10$ ).

Суточная потребность больных в опиатах представлена в табл. 1. В 1–3-и сутки их получали все больные первой и второй групп. Больные третьей группы в 1-е сутки также периодически нуждались в опиатах, однако на 3-и сутки у 7 (22,6%) пациентов потребность в них исчезла, на 7-е сутки — у 20 (64,5%), тогда как в первой и второй группах на этих этапах все больные получали опиаты. На 14-е сут наблюдения эти препараты не вводились ни одному больному.

Пациентам первой и второй групп опиаты назначались в плановом порядке с корректировкой частоты введения при необходимости. Больные третьей группы получали инфулган, а налбуфин — только при уровне боли выше 35 баллов по ВАШ. При этом отмечено, что суточная доза налбуфина у больных третьей группы тесно коррелировала с количеством баллов по шкалам ISS и APACHE-II ( $r$  — от  $0,70 \pm 0,09$  до  $0,77 \pm 0,07$ ), т. е. при массивных повреждениях, обуславливающих более тяжелое состояние, уровень медиаторов СВО настолько высок, что требуется дополнительное обезболивание опиатами.

У пациентов первой группы отмечен ряд отрицательных эффектов, связанных с применением морфина: у 16 из них наблюдалась выраженная сонливость, у 8 — тошнота, у 2 — кожный зуд, у 9 — угнетение дыхания (частота дыханий менее 10 мин<sup>-1</sup>). Во второй и третьей группах эти эффекты не отмечались.

Уровни маркеров напряженности стрессорных реакций отображены в табл. 2. На всех этапах достоверных различий (с учетом поправки Бонферрони) между группами не наблюдалось, что свидетельствует о равной анальгетической силе назначенных препаратов: морфина, налбуфина, инфулгана.

Динамика уровней интерлейкинов отражена в табл. 3. Начиная с 3-х суток их уровень в третьей группе был достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), чем в первой и второй группах. При этом уровень ИЛ-8 в первой группе так и не нормализовался ни у одного больного, во второй группе — только у 2 (6,7%), тогда как в третьей группе — у 9 (29,0%).

Таблица 1

## Суточная потребность в опиатах геронтологических больных, М±σ

Группа	Сутки			
	1-е	3-и	7-е	14-е
Первая (морфин, мг/кг)	0,79±0,14	0,72±0,14	0,28±0,14	0
Вторая (налбуфин, мг/кг)	0,87±0,15	0,80±0,14	0,32±0,10	0
Третья (дополнительно налбуфин, мг/кг)	0,29±0,14*	0,19±0,17*	0,08±0,02*	0

\*  $p < 0,01$  — достоверность различий между третьей и первой, второй группами.

Таблица 2

## Маркеры напряженности стрессовых реакций у геронтологических больных, М±σ

Группа	Сутки							
	1-е		3-и		7-е		14-е	
	Г	К	Г	К	Г	К	Г	К
Первая	12,18±1,80	705±112	10,89±1,65	534±96	9,02±1,78	396±101	5,95±1,09	382±147
Вторая	12,23±2,02	744±171	10,92±1,89	539±117	9,23±2,02	437±86	6,20±1,29	377±155
Третья	12,35±2,32	727±131	11,28±2,45	584±113	9,38±2,65	462±163	6,56±2,08	399±160

Примечание. Г — гликемия (ммоль/л); К — кортизолемиа (нмоль/л).

Таблица 3

## Динамика уровней интерлейкинов (пг/мл) у геронтологических больных, М±σ

Группа	Сутки							
	1-е		3-и		7-е		14-е	
	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-6	ИЛ-8
Первая	15,27±3,46	109,4±13,2	13,70±2,87	104,4±15,8	12,68±1,62	97,1±16,1	12,04±1,56	81,8±13,5
Вторая	15,25±4,36	110,2±13,4	14,05±3,66	98,5±14,4	12,80±2,33	89,9±14,4	11,70±1,80	82,6±14,9
Третья	14,91±4,51	92,3±21,7	11,44±3,03*	82,4±22,2*	8,83±1,72*	76,1±11,6*	8,21±1,35*	70,2±16,1*

Уровень ИЛ-6 нормализовался на 14-е сутки только у 3 пациентов в третьей группе. Между уровнями интерлейкинов и количеством баллов по шкалам ISS и APACHE-II в первой и второй группах отмечена тесная корреляционная зависимость, постепенно ослабевающая к концу исследования ( $r$  — от 0,72±0,09 до 0,39±0,16). У больных третьей группы эта зависимость была сильной только в 1-е сутки, затем она снижалась до  $r = 0,26±0,17$ .

Установленная в нашем исследовании динамика уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 показывает, что инфулан снижает уровень медиаторов СВО, чем обеспечивается анальгетический эффект, т. е. его действие является патогенетическим.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают примерно равную анальгетическую

силу морфина, налбуфина и инфулгана у геронтологических пациентов, перенесших политравму. При равной эффективности морфин как  $\mu_1$ -,  $\mu_2$ -агонист имеет более выраженные отрицательные эффекты, которых лишен налбуфин ( $\mu_1$ -,  $\mu_2$ -антагонист и к-агонист), однако эти препараты вызывают обезболивание без устранения причин ее возникновения — выброса медиаторов СВО. Будучи ингибитором ЦОГ, инфулан воздействует именно на причину боли, снижая уровень медиаторов СВО и обеспечивая качественную анальгезию. Но при значительных повреждениях, когда концентрация медиаторов СВО слишком высока, может потребоваться дополнительное обезболивание опиатами, для чего целесообразно применение агонист-антагониста налбуфина.

## Список литературы

1. Травматическая болезнь и ее осложнения; под ред. С. А. Селезнева, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапота, А. А. Курыгина. — СПб.: Политехника, 2004. — 414 с.
2. Чеснокова И. Г. Изменения в иммунной системе при травматической болезни (клинико-патогенетическое, прогностическое значение и коррекция) / И. Г. Чеснокова // Иммунология. — 2000. — № 6. — С. 39–42.
3. Калинин О. Г. К патогенезу травматической болезни / О. Г. Калинин, А. О. Калинин // Проблемы войсковой охраны здоровья: сб. науч. прац УВМА. — К., 2002. — С. 34–43.
4. Еременко А. А. Оценка кислородного статуса у больных в критических состояниях / А. А. Еременко // Неотложная медицина в мегаполисе:

- науч. материалы Междунар. форума.— М., 2004.— С. 76–77.
5. Болевой синдром; под ред. В. А. Михайловича, Ю. Д. Игнатова.— Л.: Медицина, 1990.— 334 с.
  6. *Ежевская А. А.* Клинико-биохимические аспекты эндокринно-метаболического стресс-ответа и нарушений системы гемостаза при операциях на позвоночнике высокой интенсивности / А. А. Ежевская, Ж. Б. Прусакова // *Фундаментальные исследования.*— 2012.— № 4 (ч. 1).— С. 53–56.
  7. *Шиман А. Г.* Лечение болевого синдрома / А. Г. Шиман, Л. А. Сайкова, В. В. Кирьянова // Проблема боли и обезболивания: сб. статей и моногр.— М.: Никомед Россия-СНГ, 2004.— С. 9–12.
  8. *Minai F. N.* A comparison of morphine and nalbuphine for intraoperative and postoperative analgesia / F. N. Minai, F. A. Khan // *Pak. Med. Assoc.*— 2003.— Vol. 53 (9).— P. 391–396.
  9. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy / E. Verchere, B. Grenier, A. Mesli [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.*— 2002.— Vol. 14 (2).— P. 96–101.
  10. *Чепкій Л. П.* Геріатрична анестезіологія та реаніматологія / Л. П. Чепкій, Л. В. Усенко.— К.: Здоров'я, 1994.— 256.

### ВИБІР ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ GERONTOLOGIЧНИХ ХВОРИХ ІЗ ПОЛІТРАВМОЮ

М. О. ДОЛЖЕНКО

Визначено ефективність знеболювання морфіном, налбуфіном та інфулганом у 89 геронтологічних пацієнтів, які перенесли політравму без пошкодження мозку. Досліджувалися інтенсивність болю, глікемія, кортизолемія, інтерлейкіни 6 і 8. Відзначено пряму кореляційну залежність показників від кількості балів за шкалами ISS та APACHE-II. Інфулган знижував рівні інтерлейкіну 6 і 8, що беруть участь у виникненні болювого синдрому, тобто впливав на ланки патогенезу болювого синдрому.

*Ключові слова:* болювий синдром, політравма, геронтологічні пацієнти, морфін, налбуфін, інфулган, інтерлейкіни.

### THE CHOICE OF DRUGS FOR ANALGESIA IN GERIATRIC PATIENTS WITH POLYTRAUMA

M. O. DOLZHENKO

Effectiveness of morphine, Nalbuphine and Infulgan analgesia was investigated in 89 geriatric patients with polytrauma without brain injury. Pain intensity, glycemia, cortisolemia, interleukins 6 and 8 (IL-6, IL-8) were studied. Direct correlation with the number of points on scales ISS and APACHE-II was revealed. Infulgan reduced the levels of IL-6 and IL-8 involved in the occurrence of pain, therefore affected the pathogenesis of pain.

*Key words:* pain syndrome, polytrauma, geriatric patients, morphine, Nalbuphine, Infulgan, interleukins.

Поступила 18.09.2015