



DOI: 10.31636/pmju.v3i4.5

Обґрунтування використання методу преємтив-анальгезії ацетамінофеном для періопераційного знеболення у дітей

Дмитрієв Д. В., Марчук О. В., Вітковський В. Л., Кебенко В. Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме. У структурі післяопераційного знеболення у дітей, як і в інших вікових групах, основне місце займають наркотичні анальгетики, шлях введення традиційний – внутрішньом'язовий. Метою нашого дослідження було підвищення ефективності післяопераційного знеболення опіоїдними анальгетиками дітей. Дослідження проведені у 37 дітей середнім віком $3,2 \pm 0,8$ років, котрі були прооперовані з приводу пухлин заочеревинного простору (27 дітей, 73%), пухлин нирок (8 дітей, 22%) та пухлин яєчника (2 дітей, 5%). Комплексне вивчення реакцій больової поведінки, фізіологічних показників і лабораторних стресових тестів показало, що використання схеми преємтив-анальгезії на основі ацетамінофену 30 мг/кг та методу постійної інфузії препаратів (фентаніл у дозі 5 мкг/кг/год) для післяопераційного знеболення приводить до ефективної анальгезії після травматичних операцій в неонатальному періоді. Використання методу постійної внутрішньовенної інфузії опіоїдних анальгетиків приводить до вираженого в різному ступені седативного ефекту і пригнічення дихання, що дає змогу отримати добру адаптацію дітей до апарата ШВЛ після різних оперативних втручань.

Ключові слова: анальгезія, біль, післяопераційний період, діти

Вступ

На думку багатьох авторитетних дослідників, неадекватна і неефективна анальгезія в ранньому післяопераційному періоді відзначається у 30–50% хворих, при цьому найближчий (ранній) післянаркозний період розглядається як слабка ланка анестезіологічного забезпечення.

Відомо, що наркотичні анальгетики, які реалізують свою дію через опіатні рецептори, не впливають на периферичний пусковий механізм післяопераційного болю, пов'язаний із подразненням больових рецепторів алгогенами, які виділяються при ушкодженні тканин [1, 9, 11].

Неадекватна анальгезія в ранньому післяопераційному періоді погіршує перебіг і прогноз цього періоду у дітей і збільшує смертність за рахунок підвищення ризику розвитку сепсису, післяопераційних ускладнень.

Біль, який відчувала дитина, змінює розвиток системи ноцицепції і призводить до незворотних функціональних і структурних змін у ЦНС, чим змінює “програму” відповіді на біль у майбутньому [4, 5, 6, 7, 8, 10].

Серед основних причин неадекватної анальгезії в післяопераційному періоді у дітей є: відсутність загальноновизнаних і простих методів оцінки важкості больового синдрому в педіатрії; використання наркотичних анальгетиків рідко і в дозі, меншій від необхідної для уникнення побічної дії; неможливість або обмеження використання ефективних сучасних методів післяопераційної анальгезії та переконання частини лікарів, що такі діти менш чутливі до болю [3].

У структурі післяопераційного знеболення у дітей, як і в інших вікових групах, основне місце займають наркотичні анальгетики, шлях введення традиційний – внутрішньом'язовий. [4]

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності післяопераційного знеболення опіоїдними анальгетиками дітей.

Об'єкт та методи дослідження: Дослідження проведені у 37 дітей середнім віком $3,2 \pm 0,8$ років, котрі були прооперовані з приводу пухлин заочеревинного простору

(27 дітей, 73 %), пухлин нирок (8 дітей, 22 %) та пухлин яєчника (2 дітей, 5 %). Усім хворим проводилось комплексне інтенсивне лікування: інфузійна і трансфузійна терапія, респіраторна підтримка апаратом “Dragger Carina” – режим АС/РС за параметрами (FiO_2 , 40 %, PEEP 3–4 см H_2O , PIP 15–20 см H_2O), антибактеріальне лікування, посиндромна терапія.

Оцінка ефективності знеболення в ранньому післяопераційному періоді проводилась за допомогою візуально-аналогової шкали (Observation Scale for Infants and Small Children), вивчались показники: частоти дихання (ЧД), частоти серцевих скорочень (ЧСС), АТ систолічного ($AT_{\text{сист.}}$), діастолічного ($AT_{\text{діаст.}}$), середнього АТ (САТ), сатурація кисню (SaO_2), концентрація CO_2 у повітрі, що видихається ($EtCO_2$), рівень глюкози та кортизолу в крові, клініка перебігу анестезії. Додатково вивчались показники центральної гемодинаміки: ударний об’єм (УО), хвилинний об’єм кровообігу (ХОК). Реєстрація параметрів відбувалась в автоматичному режимі за допомогою монітора “Datascop” та “Novometrix”.

Дослідження проводились на наступних етапах знеболення: 1-й етап – 1 година після операції, 2-й етап – 6 година, 3-й етап – 12 година, 4-й етап – 18 година і 5-й етап – 24 година після операційного втручання.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента. Вірогідними вважались відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Першу групу хворих склали 19 пацієнтів, яким для знеболення методом безперервної інфузії призначали фентаніл (5 мкг/кг/год) та превентив-аналгезію ацетамінофеном (Інфулганом, Юрія-Фарм) у дозі 30 мг/кг за 60 хвилин до початку операції [2, 3]. У 18 дітей, які склали 2 групу, для знеболення використовували безперервну інфузію фентанілу (5 мкг/кг/год) [4]. Показаннями до введення додаткових болюсів є рухове збудження і гіпертонус з окремими елементами активності на обличчі, больова поведінка, десинхронізація з ШВЛ і тахікардія.

У першій групі 2 дітям (5 %) було необхідно додатково ввести морфін (0,5 мг/кг), у 2 групі було введено додаткові болюси 12 дітям (32 %). Максимальна кількість додаткових болюсів в усіх групах була введена

з 14 до 24 ($18,4 \pm 4,4$) години після операції. До цього часу зникає залишкова дія препаратів, що були введені під час операції, а післяопераційний больовий синдром максимально виражений і тому саме в цей час необхідно особливо ретельне обстеження.

Середня сума балів, яка характеризувала інтенсивність больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді на всіх етапах дослідження (за візуально-аналоговою шкалою – Observation Scale for Infants and Small Children), у хворих 1-ї групи була вірогідно меншою ($p < 0,05$) відповідних значень у 2-ї групі (див. діаграму № 1).

Аналіз ЧСС у дітей 1 групи виявив, що у більшості пацієнтів (16 дітей, 84,2 %) середнє значення ЧСС за весь час інфузії фентанілу та введення ацетамінофену було менше 120 уд./хв.

Мінімальне значення середньої ЧСС за весь час дослідження склало $100,4 \pm 6,4$ уд./хв., максимальне – $125,0 \pm 5,2$ уд./хв. У 1 групі середнє значення систолічного АТ за весь час введення препаратів склало $72,6 \pm 4,2$ мм рт.ст., а середнє значення діастолічного АТ за весь час дослідження – $50,3 \pm 2,2$ мм рт.ст.

В другій групі у більшості дітей (10 дітей, 55,5 %) середнє значення ЧСС за весь час введення фентанілу залишалось менше 130 уд./хв., при цьому у 4 з них (40 %) – менше 120 уд./хв. Мінімальна середня ЧСС протягом усього дослідження була $112 \pm 6,0$ уд./хв., максимальна – $134,4 \pm 4,2$ уд./хв.

При дослідженні в другій групі середніх значень систолічного АТ за весь час інфузії фентанілу було виявлено, що у 8 дітей (44,4 %) цей показник був вище 80 мм рт.ст., у двох (11,1 %) – менше 70 мм рт.ст., а у 8 пацієнтів (44,5 %) середнє значення систолічного АТ знаходилось у межах 70–79 мм рт.ст.

Максимальне значення систолічного АТ за весь час дослідження склало $82,4 \pm 4,4$ мм рт.ст., мінімальне – $54,4 \pm 3,3$ мм рт.ст. Середнє значення діастолічного АТ за всю інфузію фентанілу у 3 дітей (16,7 %) було вище 50 мм рт.ст., у однієї дитини (5,5 %) нижче 40 мм рт.ст. і у більшості дітей 2 групи (14 дітей, 77,8 %) від 40 до 49 мм рт.ст.

Максимальне значення середнього діастолічного АТ за всю інфузію фентанілу склало $65,6 \pm 8,2$ мм рт.ст., мінімальне – $44,4 \pm 2,9$ мм рт.ст.

Показники SaO_2 під час усього дослідження у всіх дітей 1 та 2 груп залишались стабільними у 98–99 % випадках (табл. 1).

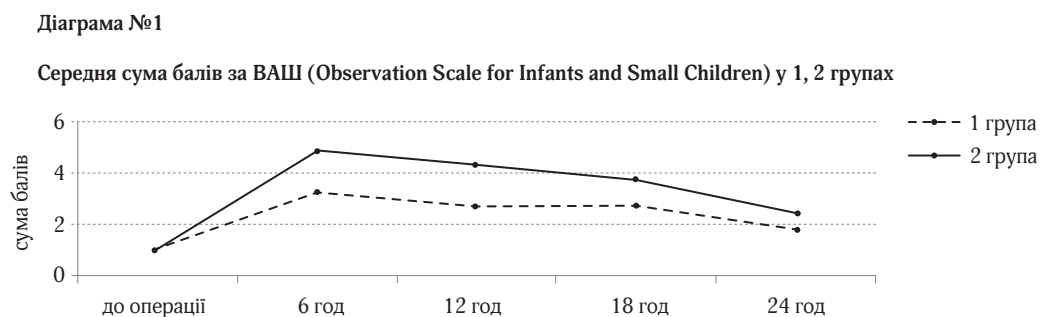


Рис. 1. Середня сума балів за ВАШ, $p < 0,05$ при порівнянні знеболення в 1-й та 2-й групах

Таблиця 1. Зміни показників гемодинаміки, пульсоксиметрії та капнометрії на етапах дослідження ($M \pm m$)

| Показники | Етап дослідження | | | | |
|--|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1-й етап | 2-й етап | 3-й етап | 4-й етап | 5-й етап |
| Перша група (інфузія фентанілу мкг/кг/год) + ацетамінофен 30 мг/кг | | | | | |
| ЧСС | 118,4 ± 6,4* | 121,3 ± 6,3* | 119,4 ± 7,2* | 131,3 ± 4,3* | 130,4 ± 3,2* |
| АТ _{сист.} | 70,1 ± 1,3 | 70,2 ± 1,2* | 70,1 ± 1,4* | 70,3 ± 1,2 * | 69,3 ± 1,2 * |
| АТ _{диаст.} | 41,2 ± 1,4 | 39,3 ± 1,3* | 39,4 ± 1,4 * | 40,2 ± 1,4 * | 40,3 ± 1,3 * |
| SaO ₂ | 90,1 ± 0,4* | 92,4 ± 0,2* | 95,2 ± 1,4 | 92,4 ± 0,2* | 95,2 ± 1,4 |
| УО (мл) | 10,1 ± 1,1 | 10,6 ± 1,2 | 10,7 ± 1,3 | 10,4 ± 1,1 | 10,4 ± 1,2 |
| ХОК (л) | 1,7 ± 0,2* | 1,6 ± 0,1* | 1,3 ± 0,1 | 1,3 ± 0,2 | 1,4 ± 0,4 |
| EtCO ₂ | 38,1 ± 1,1 | 37,0 ± 1,2 | 38,0 ± 1,1 | 36,1 ± 1,1 | 38,2 ± 0,9 |
| Друга група (інфузія фентанілу мкг/кг/год) | | | | | |
| ЧСС | 154,4 ± 7,3 | 142,3 ± 6,2 | 138,2 ± 7,1 | 144,4 ± 7,3 | 142,3 ± 6,2 |
| АТ _{сист.} | 70,4 ± 1,4 | 76,2 ± 1,1 | 74,2 ± 1,3 | 77,2 ± 1,1 | 74,2 ± 1,3 |
| АТ _{диаст.} | 41,3 ± 1,3 | 40,3 ± 1,3 | 44,6 ± 1,3 | 42,3 ± 1,3 | 41,6 ± 1,3 |
| SaO ₂ | 96,1 ± 0,1 | 96,2 ± 0,1 | 95,4 ± 0,2 | 97,7 ± 0,1 | 98,2 ± 0,1 |
| УО (мл) | 10,3 ± 2,1 | 10,1 ± 1,9 | 10,3 ± 2,0 | 10,2 ± 1,2 | 10,2 ± 1,1 |
| ХОК (л) | 1,4 ± 0,2 | 1,2 ± 0,1 | 1,2 ± 0,1 | 1,4 ± 0,2 | 1,3 ± 0,3 |
| EtCO ₂ | 37,4 ± 0,8 | 36,8 ± 1,1 | 38,2 ± 1,3 | 35,9 ± 1,3 | 38,6 ± 0,9 |

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні знеболення в 1-й та 2-й групах

Значення ЧСС менше 130 ударів за хвилину у більшості дітей в усіх групах спостереження свідчать про вплив опіоїдів на цей показник, можливо на фоні глибокого седативного ефекту. Тривала тахікардія реєструвалась у 4 дітей другої групи (22,2%), при цьому лише у двох дітей вона була пов'язана з больовим синдромом. У більшості дітей тахікардія реєструвалась з моменту надходження у відділення з операційної та була пов'язана з гіповолемією, інтоксикацією, можливо, з недостатньою інтраопераційною аналгезією і зникла при проведенні інфузійної терапії. Необхідно зазначити, що біля 30% дітей (2 група) в післяопераційному періоді мають АТ на верхній межі норми або перевищують

її. Підвищення АТ після операції може бути пов'язане з волемічними порушеннями і часто поєднується з прискоренням ЧСС. Також має значення характер захворювання та проведена операція (втручання на середостінні, сечостатевої системі), в деяких випадках не можна виключити і вплив больового синдрому. Вірогідне зменшення на останніх етапах дослідження середніх значень ЧСС і АТ у пацієнтів першої групи може свідчити про ліквідацію гемодинамічних змін, які пов'язані з основним захворюванням і операцією, і про досягнення достатнього рівня аналгезії та седатії. Ізольовані гемодинамічні зміни, які свідчать про больовий синдром, зустрічаються досить рідко.

Діаграма № 2

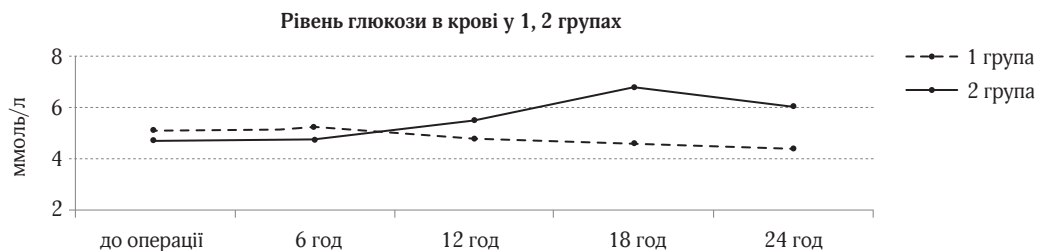


Рис. 2. Динаміка рівня глюкози крові (ммоль/л), $p < 0,05$ при порівнянні знеболення в 1-й та 2-й групах

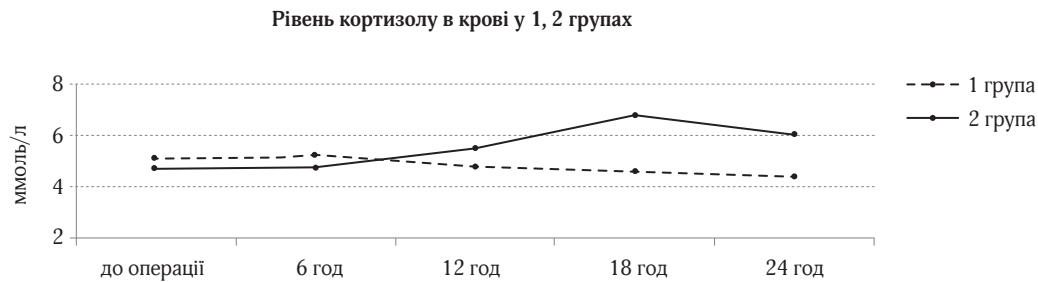


Рис. 3. Динаміка рівня кортизолу крові (нмоль/л), $p < 0,05$ при порівнянні знеболення в 1-й та 2-й групах

У більшості випадків вони є короткотривалими у відповідь на збільшення фізичного навантаження при реакції больової поведінки.

Відомо, що гіперглікемія є одним із показників стресової реакції, в тому числі й больової. Динаміка рівня глюкози в крові у післяопераційному періоді показана на діаграмі № 2.

Динаміка рівня глюкози і кортизолу в крові у 1 групі свідчить про ліквідацію у більшості дітей протягом перших 12–24 годин після операції важкого стресу, виникнення якого пов'язане з основним захворюванням або операцією і достатньою аналгезією після операції.

Таким чином, ефективність наведеної схеми знеболення ґрунтується на можливості цих препаратів впливати на різні механізми виникнення болю. Завдяки дослідженням останніх років стало відомо, що циклооксигеназа представлена в організмі трьома ізоформами: ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3. Що стосується ЦОГ-3, цей ізомер циклооксигенази переважно локалізований у нервових клітинах ЦНС, препарати ацетамінофену (парацетамол) селективні відносно ЦОГ-3 – блокуючи його, виявляють свою аналгетичну дію [9].

Призначення ацетамінофену в передопераційному періоді дозволяє значно знизити потребу в опіоїдах, а їх комбінування може відновити аналгетичний потенціал останніх. Різні механізми дії даних препаратів дозволяють призначати їх у комбінації і в малих дозуваннях з метою досягнення значного аналгетичного ефекту.

Висновки

1. Комплексне вивчення реакцій больової поведінки, фізіологічних показників і лабораторних стресових тестів показало, що використання схеми преемтив-анальгезії на основі ацетамінофену 30 мг/кг та методу постійної інфузії препаратів (фентаніл у дозі 5 мкг/кг/год) для післяопераційного знеболення призводить до ефективної анальгезії після травматичних операцій в неонатальному періоді.
2. Використання методу постійної внутрішньовенної інфузії опіоїдних аналгетиків призводить до вираженого в різному ступені седативного ефекту і пригнічення дихання, що дає змогу отримати добру адаптацію дітей до апарату ШВЛ після різних оперативних втручань.

Література

1. Veteshev PS, Vetesheva MS. Principy analgezii v rannem postoperacionnom periode (Principles of analgesia in the early postoperative period). *Hirurgiya*. 2002;12:49–52. (In Russian)
2. Lekmanov AU. Vnutrivennoe ispolzovanie tramadola dlya postoperacionnoj analgezii u detej (Intravenous use of tramadol for postoperative analgesia in children). *Materialy VIII Vserossijskogo sezda anesteziologov reanimatologov*. 1999;14–7. (In Russian)
3. Osipova NA, Nikoda VV. Sovremennoe sostoyanie nauki o boli (The current state of the science of pain). *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2003;5(4):4–9. (In Russian)
4. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical anesthesiology*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006.
5. Karavaeva SA, Bairov VG, Nemilova TK. Lechenie gastroshizisa (Gastroschisis treatment). *Detskaya hirurgiya*. 1998;3:4–7. (In Russian)
6. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive Analgesia—Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1993 Aug;77(2):362–79. Available from: <https://doi.org/10.1213/00000539-199377020-00026>
7. Eide PK, Stubhaug A, ye I. 8 The NMDA-antagonist ketamine for prevention and treatment of acute and chronic postoperative pain. *Bailli re's Clinical Anaesthesiology* [Internet]. Elsevier BV; 1995 Sep;9(3):539–54. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0950-3501\(95\)80021-2](https://doi.org/10.1016/s0950-3501(95)80021-2)
8. Brennum J, Petersen KL, Horn A, Arendt-Nielsen L, Secher NH, Jensen TS. Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man: combination of morphine and bupivacaine. *Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1994 Mar;56(3):327–37. Available from: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90171-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90171-6)
9. Nesteroidnye protivovospalitelnye sredstva v terapii onkologicheskoy boli (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of cancer pain). *Hirurgiya*. 2006;8(2):15–25. (In Russian)
10. Vittinghoff M, Lnnqvist P-A, Mossetti V, Heschl S, Simic D, Colovic V, et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Pediatric Anesthesia* [Internet]. Wiley; 2018 Apr 10;28(6):493–506. Available from: <https://doi.org/10.1111/pan.13373>
11. Hopf HW. Postoperative Pain Management. *Archives of Surgery* [Internet]. American Medical Association (AMA); 1994 Feb 1;129(2):128. Available from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1994.01420260014002>
12. Kalso E, Perttunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 1992 Jan;36(1):96–100. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1992.tb03430.x>

Обоснование использования метода преэмптивной анальгезии ацетаминофеном для периоперационного обезболивания у детей

Дмитриев Д. В., Марчук А. В., Витковский В. Л., Кебенко В. Ю.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Резюме. В структуре послеоперационного обезболивания у детей, как и в других возрастных группах, основное место занимают наркотические анальгетики, путь введения традиционный – внутримышечно. Целью нашего исследования было повышение эффективности послеоперационного обезболивания опиоидными анальгетиками детей. Исследования проведены у 37 детей средним возрастом $3,2 \pm 0,8$ лет, которые были прооперированы по поводу опухолей брюшинного пространства (27 детей, 73 %), опухолей почек (8 детей, 22 %) и опухолей яичника (2 детей, 5 %). Комплексное изучение реакций болевого поведения, физиологических показателей и лабораторных стрессовых тестов показало, что использование схемы преэмптивной анальгезии на основе ацетаминофена 30 мг/кг и метода постоянной инфузии препаратов (фентанил в дозе 5 мкг/кг/ч) для послеоперационного обезболивания приводит к эффективной анальгезии после травматических операций в неонатальном периоде. Использование метода постоянной инфузии опиоидных анальгетиков приводит к выраженному в разной степени седативному эффекту и угнетению дыхания, что позволяет получить хорошую адаптацию детей к аппарату ИВЛ после различных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: анальгезия, боль, послеоперационный период, дети

Submission of the use of the method of preemitive analgesia with acetaminophen for perioperative period in children

Dmytriiev D.V., Marchuk O.V., Vitkovsky V.L., Kebenko V. Yu.

Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University

Abstract. In the structure of postoperative anesthesia in children, as well as in other age groups, the main place is occupied by narcotic analgesics; the route of administration is traditional – intramuscular. The purpose of the study was to increase the effectiveness of postoperative analgesia with opioid analgesics in children. The study was conducted in 37 children with a mean age of 3.2 ± 0.8 years operated on tumors in the peritoneal space (27 children, 73 %), kidney tumors (8 children, 22 %) and ovarian tumors (2 children, 5 %). Comprehensive study of the reactions of pain behavior, physiological parameters and laboratory stress tests showed that the use of the scheme of analgesia based on acetaminophen 30 mg/kg and the method of continuous infusion of drugs (fentanyl in a dose of 5 μ g/kg/h) for postoperative anesthesia leads to effective analgesia after traumatic operations in the neonatal period. The use of the method of continuous intravenous infusion of opioid analgesics leads to a pronounced, to varying degrees, sedation and respiratory depression, which enables children to adapt well to the apparatus of mechanical ventilation after various surgical interventions.

Keywords: analgesia, pain, postoperative period, children