

мінімізована шляхом запобігання або припинення прогресування капілярного стазу, який відбувається в перші години після опіку. Використання гепарину у обпечених дітей призводило до зниження больових відчуттів, обмеження запалення, реваскуляризації зон ішемії покривів, формування здорових грануляцій, адекватного загоєння з мінімізацією рубцювання і контрактур. Час загоєння ран також був коротше в основній групі в порівнянні з контрольною групою.

**G.E.Samoilenko. The effectiveness of topical use of heparin in the surgical treatment of burned children in the burn shock stage. Donetsk, Ukraine.**

**Key words:** burn, children, heparin, wound healing.

Five hundred and eight hospitalized burn children were divided randomly into two groups: basic-treatment group (Heparin group) and control group (silver sulfadiazine (SD-Ag) group). There were 363 patients in basic group, 282 males and 81 females. There were 145 patients in the SD-Ag group, 122 males and 23 females deep partial thickness burn wound, after fresh wound was debrided, the treating area was handled with heparin and Sulfadiazine silver cream, while the control area was treated with Sulfadiazine silver cream, until the wound healing. It has been suggested that the ultimate depth of burn necrosis might be minimized by prevention or reversal of the progressive capillary stasis which occurs in the early postburn hours. Use of heparin in burned children relieved pain, limited inflammation, revascularized ischemic tissue, enhanced granulation, regulated collagen, and resulted in new skin that was smooth and comfortable with minimum or no scars or contractures. The wound healing time was much shorter in Heparin area than in SD-Ag area.

Надійшла до редакції 03.03.2011 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2011  
УДК 616 — 089.5: 616.71 — 001.5: 616.45 — 001.1/3 — 035.212

## Стратегія антигіпералгезії в травматології: варіант системної периоперативної мультимодальної аналгезії. 2. Ендокринно-метаболична реакція організму на больовий стрес як міра ефективності знеболювання

О.М.Строгуш, І.П.Шлапак

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії (завідувач — професор І.П.Шлапак), Київська міська клінічна лікарня №3 (головний лікар — Б.І.Паламар)  
Київ, Україна

У проспективному контрольованому дослідженні методів лікування післяопераційного болю в ортопедо-травматологічних хворих, оперованих на нижніх кінцівках в умовах спинномозкової анестезії, встановлено, що системна периоперативна мультимодальна аналгезія з використанням бупренорфіну (для премедикації), перорального клофеліну (2 мкг/кг ввечері напередодні + 4 мкг/кг перед операцією), декскетопрофену (дексалгіну) та парацетамолу за методикою превентивного знеболювання на тлі інтраопераційної спинномозкової анестезії бупівакаїном у поєднанні з лідокаїном клінічно вагомо зменшує інтенсивність післяопераційного болю, у більшій мірі зменшує ендокринно-метаболичну стрес-реакцію організму на травму та операцію протягом 24 год. після операції порівняно з традиційним знеболюванням кеторолаком та омнопоном за схемою «на вимогу» (за показаннями) на тлі інтраопераційної спинномозкової анестезії лідокаїном.

**Ключові слова:** післяопераційне знеболювання, мультимодальна аналгезія, хірургічна стрес-реакція, бупренорфін, пероральний клофелін, декскетопрофен, парацетамол, кеторолак.

## **Вступ**

Післяопераційний біль є сильним пусковим механізмом хірургічної стресової реакції, яка включає активацію симпатичної нервової системи, ендокринну стрес-відповідь (збільшення секреції гормонів гіпофіза, наднирників, зменшення секреції інсуліну), імунологічні та гематологічні зміни (гранулоцитоз, збільшення продукції цитокінів, фібриногену) [1]. У сучасній анестезіологічній практиці були зроблені енергійні спроби ослабити стрес-реакцію на операцію й оцінити їх результат. Ступінь стрес-відповіді на операцію (біль) дослідники визначають за рівнем АКТГ,  $\beta$ -ендорфіну,  $\beta$ -ліпотропіну, катехоламінів, кортизолу та глюкози в плазмі та спинномозковій рідині [2-3].

Концентрація  $\beta$ -ендорфіну плазми для оцінки інтенсивності болю в клінічних дослідженнях не використовується [4]. Секреція кортизолу як міра інтенсивності болю є недостатньо специфічною оцінкою [5], оскільки значні ендокринні зміни (збільшення секреції АКТГ і кортизолу) при відсутності болю можуть бути обумовлені виділенням цитокінів з операційної рани [1]. Пацієнти з більш високими значеннями інтроверсії, нейротизму, депресивним темпераментом, субклінічними депресивними симптомами можуть мати вищий базальний або стрес-індукований рівень кортизолу плазми, що підтверджує дексаметазон / кортикотропін — рилізінг гормон тест (декс/КРГ тест) у цих осіб: вищі рівні балів за субшкалою «запобігання шкоди» та низькі рівні балів за субшкалою «пошук новизни» асоціювалися з вищою концентрацією кортизолу на декс/КРГ тест [6-7].

Однак протягом операції та післяопераційного періоду існує взаємозв'язок концентрації кортизолу зі ступенем хірургічного стресу. Збільшення кортизолу плазми спостерігається у пацієнтів з травмами і поширюється на весь перший післяопераційний тиждень [2]. Концентрація кортизолу плазми в ранньому післяопераційному періоді була завжди більшою у жінок, ніж у чоловіків [8].

Вплив болю на концентрацію глюкози плазми є такий же, як на концентрацію кортизолу, однак відсутні відмінності, обумовлені статтю. Концентрація глюкози в крові залежить від інтенсивності операційної травми [2]. У післяопераційному періоді спостерігалось зменшення виділення інсуліну на стандартну інфузію глюкози на 30-40% у порівнянні з передопераційними значеннями [2]. Крім нестачі інсулінової секреції, в періопераційному періоді спостерігається інсулінова резистентність [1].

Секреція кортизолу протягом операції та після операції може бути редукована різними механізмами. Анестетики, спинномозкова анестезія (СМА), епідуральна анестезія, інфільтрація тканин місцевими анестетиками, опіоїди, клофелін, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) блокують збільшення секреції АКТГ та кортизолу на операцію опосередковано, шляхом участі в антиноцицепції та зменшенні запалення в оперованих тканинах [1, 9-11], а також через безпосереднє пригнічення секреції гормонів гіпофіза та наднирників [1, 3-5, 12, 13].

Так, внутрішньом'язове введення 0,3 мг бупренорфіну значно зменшує післяопераційне збільшення кортизолу у пацієнтів після тотального ендопротезування кульшового суглоба. Ефект бупренорфіну був очевидний у чоловіків [8].

Знеболювання може не корелювати з пригніченням стресових гормональних реакцій: внутрішньовенна, контрольована пацієнтом аналгезія (в/в КПА) має мінімальний вплив на післяопераційну стресову реакцію [1].

Метою дослідження є оцінка ендокринно-метаболическої реакції організму на больовий стрес у періопераційному періоді в оперованих на нижніх кінцівках ортопедо-травматологічних хворих на тлі лікування післяопераційного болю за допомогою варіанта системної мультимодальної аналгезії.

## **Матеріали та методи дослідження**

Дизайн дослідження — проспективне контрольоване. Досліджуваний варіант мультимодального знеболювання (основна група пацієнтів) включає використання чотирьох препаратів — бупренорфіну, клофеліну, декскетопрофену (дексалгіну) та парацетамолу. У контрольній групі післяопераційне знеболювання здійснювалося кеторолаком за традиційною схемою «на вимогу» (за показаннями) з додатковим призначенням омнопону у разі збереження сильного болю.

Враховуючи здатність препаратів досліджуваного варіанта мультимодальної аналгезії пригнічувати синтез кортизолу, в основній групі хворих використовували два різновиди таблеток парацетамолу — з вмістом кофеїну і без нього. Кофеїн стимулює наднирники, збільшує рівень адреналіну, норадреналіну, кортизолу у чоловіків і жінок [14]. Кофеїн потенціює аналгетичний ефект парацетамолу, має власну аналгетичну активність, бере участь у механізмах адренергічної аналгезії.

Дане дослідження схвалене Комітетом з етики НМАПО імені П.Л.Шупика, всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Дослідження проводили в КМЦ хірургії шийки стегна та пошкодження великих суглобів кінцівок (Київська міська клінічна лікарня №3) у хворих (чоловіків та жінок) віком від 18 до 60 років, загальний стан здоров'я яких відповідав I-II класам ASA. Пацієнтам були виконані планові ортопедо-травматологічні оперативні втручання на нижніх кінцівках. Операції проводилися в умовах СМА.

Хворі були розподілені на дві групи (контрольну і основну) методом рандомізації. Критерії виключення з дослідження: неповнолітні, хворі, які зловживають алкоголем, з хворобами печінки, нирок, тромбоцитопенією, коагулопатією.

Операції в контрольній групі виконували в умовах СМА на рівні L<sub>II</sub>-L<sub>III</sub> хребців 5% розчином лідокаїну («Біостимулятор», Україна) в дозі 100 мг у поєднанні із 100 мкг адреналіну. Операції в основній групі виконували в умовах СМА на рівні L<sub>II</sub>-L<sub>III</sub> хребців 0,5% розчином бупівакаїну (маркаїн, AstraZeneca, Велика Британія) в дозі 13 мг у поєднанні із 40 мг 2% розчину лідокаїну та 100 мкг адреналіну. Пункцію спинномозкового каналу здійснювали спинномозковою голкою G22.

У контрольній групі післяопераційне знеболювання протягом 3 днів проводили кеторолаком (кетанов, Ranbaxy, Індія) в разовій дозі 30 мг (перша післяопераційна доза складала 60 мг) внутрішньом'язово за традиційною методикою «на вимогу» (за показаннями). За цієї схемою кеторолак не включався в премедикацію. За 30 хв. до операції проводилася стандартна внутрішньом'язова премедикація: атропін 0,01 мг/кг, омнопон 20 мг («Здоров'я народу», Україна), димедрол 10 мг. У післяопераційному періоді у разі збереження сильного болю на тлі аналгезії кеторолаком пацієнтам контрольної групи додатково призначали омнопон у дозі 20 мг внутрішньом'язово.

В основній групі післяопераційне знеболювання протягом 3 днів проводили за методикою превентивного знеболювання на основі мультимодальної аналгезії трьома препаратами — пероральним клофеліном (Клофелін-Дарниця, Дарниця), внутрішньовенним декскетопрофеном (дексалгін, Berlin-Chemie), пероральним парацетамолом (панадол солюбл, панадол екстра солюбл, GlaxoSmithKline). У цій групі премедикація включала призначення перорального клофеліну в дозі 2 мкг/кг (150 мкг) о 22 год.

іні напередодні операції та в дозі 4 мкг/кг (300 мкг) за 30 хв. до початку операції; 50 мг дексалгіну внутрішньом'язово о 22 годині напередодні операції та за 30 хв. до початку операції; атропін 0,01 мг/кг, бупренорфіну 0,3 мг («Здоров'я народу», Україна) та димедролу 10 мг внутрішньом'язово за 30 хв. до операції.

У післяопераційному періоді хворі планово (за годинником) отримували таблетований парацетамол у дозі 1000 мг кожні 4-6 год. (максимальна доза 4000 мг/доб.) та дексалгін внутрішньовенно у дозі 50 мг кожні 8 год. (перше введення після операції через 6 год. після премедикації). У цій групі половина хворих (5 осіб) приймала панадол солюбл (парацетамол без кофеїну) протягом усього післяопераційного періоду, друга половина (5 осіб) протягом 1-го післяопераційного дня приймала панадол екстра солюбл (парацетамол з кофеїном), у подальшому — панадол солюбл (парацетамол без кофеїну). Одна таблетка панадолу солюбл містить 500 мг парацетамолу, одна таблетка панадолу екстра солюбл містить 500 мг парацетамолу та 65 мг кофеїну.

В основній групі у випадках збереження вираженого больового синдрому протягом 1-ї та 2-ї післяопераційних діб додаткове знеболювання здійснювали таблетованим клофеліном у дозі 150 мкг та внутрішньом'язовим введенням 0,3 мг бупренорфіну в режимі «на вимогу».

Оцінку інтенсивності (кількісні та якісні показники) больового синдрому здійснювали перед операцією та протягом трьох післяопераційних днів (через 2 год., 6 год., 24 год. та 48 год. після закінчення операції) за допомогою короткої форми Мак-Гіловського больового опитувальника (SF-MPQ) [15]. Опитування проводили методом анкетування. SF-MPQ включає сенсорну субшкалу (PRI(s) — Pain Rating index (sensory)), афективну субшкалу (PRI(af) — Pain Rating index (affective)), вербальну рангову шкалу PPI (Present Pain Intensity) та візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Найбільш чутливими є сенсорна субшкала, афективна субшкала і шкала ВАШ.

Оцінку ендокринно-метаболічної реакції організму на больовий стрес в периопераційному періоді проводили шляхом визначення концентрації глюкози та кортизолу в плазмі хворого. Визначення концентрації глюкози в плазмі хворого перед операцією проводили о 8.30 в день операції, після операції — через 6 год. після закінчення операції, о 8.30 другого післяопераційного дня та о 8.30 третього післяопераційного дня натще. Визначення концентрації кортизолу в плазмі хворого перед операцією

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

проводили о 8.30 в день операції, після операції — о 8.30 другого післяопераційного дня та о 8.30 третього натще.

Визначення концентрації глюкози в крові проводили глюкозооксидазним методом з фотометрією (фотометр РМ 2111-У), визначення концентрації кортизолу в сироватці крові проводили методом конкурентного твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (фотометр хемілюмінесцентний Immulite 1000).

Для статистичного аналізу кількісних даних використовувався t-критерій Стьюдента. Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Excel XP [16].

### Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженні взяли участь 20 хворих віком від 24 до 52 років. Середній вік хворих контрольної групи (4 жінки, 6 чоловіків) становив  $34,5 \pm 4,19$  роки, основної групи (6 жінок, 4 чоловіки) —  $40 \pm 11,94$  року ( $p=0,09$ ). Хворі обох груп істотно не відрізнялися за зростом ( $172 \pm 8$  см проти  $171 \pm 7,18$  см,  $p=0,37$ ) та масою ( $79,9 \pm 15,7$  кг проти  $79,4 \pm 12,47$  кг,  $p=0,46$ ).

Характер оперативних втручань в обох групах практично не відрізнявся: металоостеосинтез (МОС) шийки стегнової кістки, МОС кісток гомілки, МОС кісточок, видалення фіксатора, ортопедична операція на ступні. Тривалість операцій у контрольній та основній групах достовірно не відрізнялася і відповідно складала  $80,5 \pm 32,69$  хв. та  $86 \pm 38,35$  хв. ( $p=0,36$ ). Тривалість СМА в основній групі ( $263 \pm 28,4$  хв.) була достовірно більшою в порівнянні з контрольною ( $171,5 \pm 19$  хв.) ( $p < 0,0001$ ), що обумовлено використанням в основній групі комбінації бупівакаїн/лідокаїн для СМА [17], таблетованого клофеліну [18] в складі премедикації.

Порівняння інтенсивності болю у хворих контрольної і основної груп за всіма субшкалами короткої форми Мак-Гіловського больового опитувальника (SF-MPQ) представлено раніше [20]. У дослідженнях, в яких використовують ВАШ, значення більші 30 мм відображають неадекватну аналгезію. Значення більші за 70 мм за ВАШ визначають сильний біль [19]. Оцінка болю за 12 год. до операції була достовірно менша у хворих основної групи ( $p < 0,05$ ) (рис.1). Достовірно менша інтенсивність болю за ВАШ в основній групі спостерігалася на 2 год. та 24 год. після операції, недостовірно менша — на 6 год. та 48 год. (рис.1).

Для першого етапу післяопераційного дослідження болю (через 2 год. після операції)

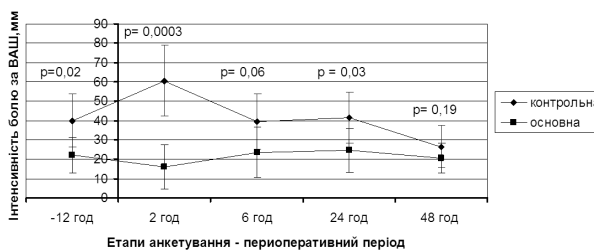


Рис. 1. Оцінка післяопераційного болю за ВАШ (М, 95% СІ).

була зафіксована клінічно вагома аналгетична різниця (44,5 мм) між двома методиками післяопераційного знеболювання, для другого (через 6 год.) та третього (через 24 год.) етапів дослідження досягнуто мінімальної клінічно вагомої аналгетичної різниці (16 мм та 17 мм відповідно).

Інтенсивність болю в основній групі протягом трьох післяопераційних днів за ВАШ не перевищувала 30 мм. Інтенсивність болю за ВАШ на 48 год. спостереження в обох досліджуваних групах була менша 30 мм.

Концентрація кортизолу в плазмі хворих контрольної і основної груп до операції суттєво не відрізнялася ( $878,7$  нмоль/л (95% СІ 674-1083,1) та  $1059,7$  нмоль/л (95% СІ 827,2-1292,2) відповідно;  $p=0,13$ ) і була вищою за верхню межу норми ( $690$  нмоль/л), що свідчить про вплив травми та передопераційного психоемоційного дистресу на ендокринну систему.

Концентрація кортизолу в плазмі до операції в підгрупі, яка отримувала панadol без кофеїну, достовірно не відрізнялася від контрольної ( $784,1$  нмоль/л (95% СІ 483,7-1084,5),  $p=0,3$ ), а в підгрупі, яка отримувала панadol з кофеїном, була достовірно вищою ( $1335,3$  нмоль/л (95% СІ 1249-1421,6),  $p=0,001$ ).

Через 24 год. після операції цей показник у порівнянні з доопераційним дещо зменшився в контрольній групі ( $778$  нмоль/л (95% СІ 515,7-1040,3),  $p=0,28$ ), основній групі ( $939,4$  нмоль/л (95% СІ 654,2-1224,6),  $p=0,26$ ) та найбільш суттєво в підгрупі без кофеїну ( $526,9$  нмоль/л (95% СІ 334,6-719),  $p=0,09$ ), досягнувши нормальних величин. У підгрупі з кофеїном концентрація кортизолу в плазмі майже не змінилася ( $1351,9$  нмоль/л (95% СІ 1298,1-1405,7),  $p=0,37$ ). У порівнянні з контрольною групою на цьому етапі дослідження концентрація кортизолу в плазмі була дещо більшою в основній групі ( $p=0,21$ ), дещо меншою в підгрупі без кофеїну ( $p=0,12$ ), а в підгрупі з кофеїном залишалася достовірно вищою ( $p=0,001$ ).

Зменшення концентрації кортизолу в плазмі через 24 год. після операції в контрольній, основ-

ній групі та підгрупі без кофеїну, ймовірно, обумовлене антиноцицептивною дією СМА, результативним лікуванням післяопераційного болю та запалення в оперованій кінцівці, зменшенням психоемоційного дистресу, пригніченням секреції АКТГ і, відповідно, кортизолу під впливом СМА, НПЗП, наркотичних анагетиків та клофеліну. Суттєве зменшення рівня кортизолу плазми в порівнянні з доопераційним у підгрупі без кофеїну обумовлене значним зменшенням цього гормону у чоловіків цієї підгрупи (420,4 нмоль/л (95% СІ 159-681,6),  $p=0,08$ , мінімальне значення СІ близьке до нижньої границі норми кортизолу плазми), що підтверджує висновки про інгібуючий вплив бупренорфіну в терапевтичних дозах (0,3 мг) на рівень кортизолу плазми у чоловіків у дослідженнях R.A. Moore et al. [8]. Клофелін впливає на синтез кортизолу синергічно.

Використання парацетамолу з кофеїном у досліджуваному варіанті мультимодальної аналгезії нівелює надмірний негативний вплив СМА, бупренорфіну та клофеліну на синтез кортизолу при збереженні адекватної аналгезії, що підтверджують високі показники кортизолу плазми в підгрупі з кофеїном через 24 год. після операції та низькі показники інтенсивності болю в цій підгрупі (рис. 2). Саме позитивний вплив кофеїну на синтез кортизолу не дозволяє розглядати в даній підгрупі та в основній групі загалом концентрацію кортизолу плазми як міру больового стресу. Поряд із цим менший рівень кортизолу плазми через 24 год. після операції в підгрупі без кофеїну в порівнянні з контрольною відповідав меншій інтенсивності болю у хворих цієї підгрупи в порівнянні з контрольною (рис. 2).

Зменшення концентрації кортизолу плазми в підгрупі без кофеїну протягом першої післяопераційної доби було дещо більшим, ніж у контрольній (-256,8 нмоль/л (95% СІ (-617,1) — (+103,4)) та -100,7 нмоль/л (95% СІ (-331,2) — (+120,3), відповідно;  $p=0,37$ ); відображає більш виражене зменшення стрес-реакції організму на травму та операцію в підгрупі без кофеїну в порівнянні з контрольною.

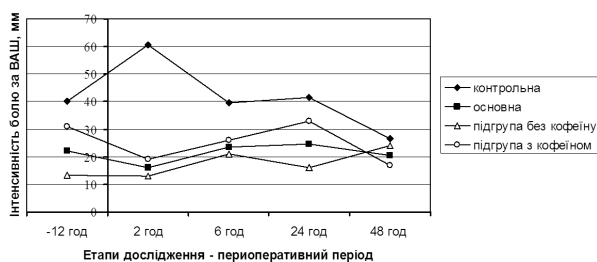


Рис. 2. Оцінка післяопераційного болю за ВАШ (середні значення, М).

Концентрація кортизолу в плазмі через 48 год. після операції продовжувала зменшуватися в контрольній групі (659,6 нмоль/л (95% СІ 431,2-888), досягнувши рівня норми, а в основній групі (1028 нмоль/л (95% СІ 820,8-1235,2) та підгрупі без кофеїну (828,8 нмоль/л (95% СІ 546,9-1110,7) повернулася до доопераційного рівня. Цей показник у підгрупі з кофеїном дещо зменшився в порівнянні з показником попереднього етапу (1227,2 нмоль/л (95% СІ 1033,2-1421,1)). У порівнянні з контрольною групою на цьому етапі дослідження концентрація кортизолу в плазмі стала достовірно більшою в основній групі ( $p=0,01$ ), дещо більшою в підгрупі без кофеїну ( $p=0,2$ ), а в підгрупі з кофеїном залишалася достовірно вищою ( $p=0,001$ ). Зміни показників кортизолу в підгрупі без кофеїну відображають незначне збільшення больового стресу та в деякій мірі зменшення інгібуючого впливу бупренорфіну та клофеліну на секрецію кортизолу у віддаленому від прийому цих препаратів періоді (рис. 2). Зміни показників кортизолу в підгрупі з кофеїном відображають зменшення больового стресу та зменшення стимулюючого впливу кофеїну на синтез кортизолу протягом другого післяопераційного дня (рис. 2). Загалом тренд зміни концентрації кортизолу в плазмі в контрольній групі протягом усіх етапів дослідження відповідав тренду зміни інтенсивності болю в цій групі, а тренд зміни концентрації кортизолу в плазмі в основній групі відповідав тренду зміни інтенсивності болю в цій групі.

Аналіз результатів проведеного дослідження дає підстави підсумувати, що зміни концентрації кортизолу в плазмі в післяопераційному періоді відображають зміни інтенсивності больового стресу при відсутності стимулюючого впливу на секрецію кортизолу анагетиків та ад'ювантів. Концентрація кортизолу плазми в післяопераційному періоді в значній мірі, а іноді у визначальній, залежить від впливу призначених препаратів (бупренорфіну, клофеліну, кофеїну, НПЗП) безпосередньо на секрецію АКТГ і кортизолу та від базального рівня секреції цих гормонів у конкретного хворого, обумовленого темпераментом, статтю, а також від передопераційного психоемоційного дистресу та інтенсивності ендокринної стрес-відповіді на доопераційну травму (перелом). Порівнюючи ефективність анагетичних методик, їх вплив на ендокринну стрес-відповідь, слід порівнювати не тільки середні величини концентрацій кортизолу плазми, але і середні величини різниць концентрацій кортизолу плазми між етапами дослідження. Дослід-

жуваний варіант системної мультимодальної аналгезії з використанням бупренорфіну, клофеліну, декскетопрофену та парацетамолу (без кофеїну) за методикою превентивного знеболювання зменшує ендокринну стрес-реакцію організму на травму та операцію протягом 24 год. після операції в більшій мірі, ніж знеболювання на вимогу кеторолаком та омнопонном, відновлює нормальну концентрацію кортизолу протягом цього періоду.

У даному дослідженні не виявлено достовірних відмінностей між групами в рівні глікемії протягом періоперативного періоду.

У контрольній та основній групах рівень глікемії становив: до операції — 5,04 ммоль/л (95% СІ 4,42-5,66) і 5,27 ммоль/л (95% СІ 4,22-6,32) відповідно,  $p=0,35$ ; через 6 год. після закінчення операції — 4,31 ммоль/л (95% СІ 3,95-4,67) і 4,31 ммоль/л (95% СІ 3,03-5,59) відповідно,  $p=0,49$ ; через 24 год. після операції — 4,86 ммоль/л (95% СІ 4,17-5,55) і 4,47 ммоль/л (95% СІ 3,76-5,18) відповідно,  $p=0,22$ ; через 48 год. — 4,86 ммоль/л (95% СІ 4,17-5,55) і 4,5 ммоль/л (95% СІ 4,16-4,84) відповідно,  $p=0,1$ . Рівень глікемії в післяопераційному періоді в обох групах не перевищував показників норми, що свідчить про відсутність вираженого болювого стресу на відповідних етапах дослідження. Зменшення рівня глікемії через 6 год. після операції в порівнянні з доопераційним у контрольній ( $p=0,03$ ) та в основній ( $p=0,13$ ) групах можна пояснити зменшенням психоемоційного дистресу, інгібуючим впливом СМА на стресову гіперглікемію, адекватною аналгезією та тривалим голодуванням у день операції. Рі-

вень глюкози крові в основній групі через 24 та 48 год. після операції був недостовірно меншим у порівнянні з контрольною. Тренд зміни глікемії в основній групі відображає її зменшення впродовж післяопераційного періоду, а відповідно, і зменшення метаболічних проявів хірургічного стресу.

### Висновки

1. Системна періоперативна мультимодальна аналгезія з використанням бупренорфіну (для премедикації), перорального клофеліну (2 мкг/кг ввечері + 4 мкг/кг перед операцією), декскетопрофену (дексалгіну) та парацетамолу за методикою превентивного знеболювання на тлі інтраопераційної СМА бупівакаїном у поєднанні з лідокаїном клінічно вагомо зменшує інтенсивність післяопераційного болю в ортопедо-травматологічних хворих порівняно з традиційним знеболюванням кеторолаком з додатковим призначенням омнопону за схемою «на вимогу» (за показаннями) на тлі інтраопераційної СМА лідокаїном.

2. Даний варіант мультимодальної аналгезії з використанням в її складі парацетамолу без кофеїну зменшує ендокринно-метаболічну стрес-реакцію організму на травму та операцію протягом 24 год. після операції в більшій мірі, ніж знеболювання «на вимогу» кеторолаком та омнопонном.

3. Використання парацетамолу в поєднанні з кофеїном у представленому варіанті мультимодальної аналгезії дозволяє компенсувати надмірний інгібуючий вплив бупренорфіну та клофеліну на секрецію кортизолу у чоловіків.

### Література

1. Desporough J. \P. The stress response to trauma and surgery // Br.J. Anaesth. — 2000. — Vol. 85. — P. 109-117.
2. Smith G., Covino B. Acute pain. — Butterworth and Co, 1985. — P. 123-125, 133-149.
3. Matejec R., Harbach H.W., Bödeker R.H. et al. Plasma levels of corticotroph-type pro-opiomelanocortin derivatives such as beta-lipotropin, beta-endorphin (1-31), or adrenocorticotrophic hormone are correlated with severity of postoperative pain // Clin. J. Pain. — 2006. — Vol. 22. — P.113-121.
4. Leonard T.M., Klem S.A., Asher M.A. et al. Relationship between pain severity and serum beta-endorphin levels in postoperative patients // Pharmacotherapy. — 1993. — Vol. 13. — P. 378-381.
5. Capan L.M., Miller S.M., Turndorf H. Trauma: anesthesia and intensive care. — Philadelphia: Lippincott Co, 1991. — P. 685-707.
6. Турка А.Р., Вьер Л.М., Прайс Л.Н. et al. Cortisol and ACTH responses to the Dex/CRH test: influence of temperament // Horm. Behav. — 2008. — Vol. 53. — P. 518-525.
7. Zobel A. et al. High neuroticism and depressive temperament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in healthy volunteers // Acta Psychiatr. Scand. — 2004. — Vol. 109. — P. 392-399.
8. Moore R.A., Smith R.F., McQuay H.J., Bullingham R.E.S. Sex and surgical stress // Anaesthesia. — 1980. — Vol. 36. — Is. 3. — P. 263-267.
9. Рафмелл Д.П., Нил Д.М., Вискоум К.М. Регионарная анестезия: Самое необходимое в анестезиологии / Под ред. А.П.Зильбера, В.В.Мальцева. Пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 36 с.
10. Chambrier C., Chassard D. et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy: effect of ibuprofen // Ann. Surg. — 1996. — Vol. 224. — P. 178-182.
11. Seo Y.J., Yoon H. The effects of preemptive analgesia of morphine and ketorolac on postoperative pain, cortisol, O (2) saturation and heart rate // J. Korean Acad. Nurs. — 2008. — Vol. 38. — P. 720-729.

12. Послеоперационная боль / Под. ред. Ф.М.Ферранте, Т.Р.ВейдБонкра. Пер с англ. — М.: Медицина., 1998. — С. 56-61.
13. Lanes R., Herrera A., Palacios A., Moncada G. Decreased secretion of cortisol and ACTH after oral clonidine administration in normal adults // *Metabolism*. — 1983. — Vol. 32. — P. 568-570.
14. Lovallo W.R., Faragb N.H. et al. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2006. — Vol. 83. — P. 441-447.
15. Melzack R. The shot-form McGill Pain Questionnaire // *Pain*. — 1987. — Vol. 30. — P. 191-197.
16. Лапач С. Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. — К.: Морион, 2002. — 639 с.
17. Гефорд У.Э., Бейлин М.Т., Дейвисон Д.К. Клиническая анестезиология: Справочник / Подред. В.А.Гологорского, В.В.Яснецова. Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР — МЕД, 2001. — 715 с.
18. Dziubdziała W., Jałowicki P., Kawecki P. Prolongation of bupivacaine spinal anaesthesia by oral and intramuscular clonidine // *Wiad Lek.* — 2003. — Vol. 56. — P. 520-526.
19. Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain- management: I. Evidence from published date // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — Vol. 89. — P. 409-423.
20. Строгуш О.М., Шлапак І.П., Дроботун О.В. Стратегія антигіпералгезії у травматології: варіант системної періопераційної мультимодальної аналгезії. 1. Оцінка ефективності післяопераційного знеболювання // *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва*. — 2011. — Т. 12, №2. — С. 92-102.

***О.М.Строгуш, І.П.Шлапак. Стратегия антигипералгезии в травматологии: вариант системной периперационной мультимодальной аналгезии. 2. Эндокринно-метаболическая реакция организма на болевой стресс как мера эффективности обезболивания. Киев, Украина.***

***Ключевые слова:*** послеоперационное обезболивание, мультимодальная аналгезия, хирургическая стресс-реакция, бупренорфин, пероральный клофелин, декскетопрофен, парацетамол, кеторолак.

*В проспективном контролируемом исследовании методов лечения послеоперационной боли у ортопедо-травматологических больных, оперированных на нижних конечностях в условиях спинномозговой анестезии, установлено, что системная периперационная мультимодальная аналгезия с использованием бупренорфина (для премедикации), перорального клофелина (2 мкг/кг вечером накануне + 4 мкг/кг перед операцией), декскетопрофена (дексалгина) и парацетамола по методике превентивного обезболивания на фоне интраоперационной спинномозговой анестезии бупивакаином в сочетании с лидокаином клинически значительно уменьшает интенсивность послеоперационной боли, в большей степени уменьшает эндокринно-метаболическую стресс-реакцию организма на травму и операцию на протяжении 24 часов после операции в сравнении с традиционным обезболиванием кеторолаком и омнопном в режиме «по требованию» (по показаниям) на фоне интраоперационной спинномозговой анестезии лидокаином.*

***О.М.Strogush, I.P.Shlapak. Strategics of antihyperalgesia in orthopedics: variant of systemic perioperative multimodal analgesia. 2. The endocrine-metabolic stress response of the body to the pain stress as estimation of the efficacy of pain relief. Kyiv, Ukraine.***

***Key words:*** postoperative pain relief, multimodal analgesia, surgical stress response, buprenorphine, oral clofelin, dexketoprofen, paracetamol, ketorolac.

*In the prospective controlled study for an effective treatment of postoperative pain in patients underwent lower extremities orthopedic surgery under spinal anesthesia has been established that systemic perioperative multimodal analgesia using buprenorphine (for premedication), oral clofelin (2 µg/kg in the evening + 4 µg/kg before the surgery), dexketoprofen (dexalgin) and paracetamol by the method of preventive analgesia against a background of intraoperative spinal anesthesia with bupivacaine in complex with lidocaine decreased a clinically significant intensity of postoperative pain, to the great degree it decreases the endocrine-metabolic response of the body to trauma and surgery for 24 h after surgery comparing to traditional analgesia with ketorolac and omnopon by the scheme «at request» against a background of intraoperative spinal anesthesia using lidocaine.*

*Надійшла до редакції 27.03.2011 р.*