

Антидепресант міртазапін як складова періопераційної мультимодальної аналгезії в травматології

О.М.Строгуш, І.П.Шлапак

Національна медична академія післядипломної освіти ім. 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

Мета даного дослідження — вивчення ефективності лікування післяопераційного болю в ортопедо-травматологічних хворих, оперованих на нижніх кінцівках, за допомогою превентивної мультимодальної аналгезії в періопераційному періоді, з використанням антидепресанта міртазапіну як її складової. Дизайн дослідження — проспективне контрольоване. У дослідженні взяли участь 20 хворих, розподілених на дві групи методом рандомізації. Установлено, що періопераційна превентивна мультимодальна аналгезія з використанням бупренорфіну (для премедикації), міртазапіну, декскетопрофену (дексалгіну) та парацетамолу на тлі інтраопераційної спинномозкової анестезії бупівакаїном у поєднанні з лідокаїном (основна група) в більшій мірі зменшує інтенсивність післяопераційного болю в порівнянні із традиційним знеболюванням кеторолаком та омнопонем за схемою «на вимогу» («за показаннями») на тлі інтраопераційної спинномозкової анестезії лідокаїном (контрольна група). Досліджуваний варіант мультимодальної аналгезії в більшій мірі зменшує ендокринно-метаболічну стрес-реакцію організму на травму та операцію протягом 24-48 год. після операції, відновлює нормальну концентрацію кортизолу протягом цього періоду. Міртазапін у складі мультимодальної аналгезії обумовив збільшення рівня сечовини після операції, збільшення тривалості сну до та після операції, зменшення побічних ефектів бупренорфіну, покращення якості життя в післяопераційному періоді. Виявлено суттєвий кореляційний зв'язок між показниками нейротизму та тривожності й оцінками пацієнтом інтенсивності болю.

Ключові слова: післяопераційне знеболювання, мультимодальна аналгезія, антидепресанти, хірургічна стрес-реакція, міртазапін, бупренорфін, декскетопрофен, парацетамол, кеторолак, омнопон.

Вступ

Мультимодальна аналгезія є однією із сучасних стратегій у лікуванні післяопераційного болю. Мультимодальна аналгезія - це використання кількох препаратів або методик, які вибірково впливають на різні фізіологічні процеси, що беруть участь у ноцицепції. Мультимодальна аналгезія в травматології та ортопедії може включати використання: а) комбінації невральних блокад місцевими анестетиками та неопіїдних аналгетиків, яка доповнюється опіїдними аналгетиками, б) комбінації препаратів різних класів для лікування болю.

Розрізняють традиційні аналгетики та аналгетичні ад'юванти. Традиційні аналгетики класифікуються як опіїди і неопіїди. До аналгетичних ад'ювантів з опіїд-спаринг і/або синергічним антиноцицептивним ефектом відносять антидепресанти, клофелін, кетамін, габапентин. Поєднання неопіїдних аналгети-

ків (нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та парацетамолу) із системним призначенням аналгетичних ад'ювантів у складі мультимодальної аналгезії для лікування гострого болю в травматології-ортопедії вивчено недостатньо.

У періопераційному періоді анестезіологом вирішується кілька завдань: анксиолізис, анестезія/аналгезія, лікування порушень сну, попередження опіїдзалежних побічних ефектів, тривалих ускладнень. Передопераційний біль, тривога, психологічний дистрес, вік і тип операції є найбільш значними прогностичними факторами для післяопераційного болю. Для післяопераційної потреби в аналгетиках найбільш значними прогностичними факторами є тип операції, вік, психологічний дистрес (депресивний настрій). Тривожний стан розглядається як фактор низького больового порогу, полегшення переоцінки пацієнтом інтенсив-

ності болю. Підтверджено взаємозв'язок між депресивним настроєм і розвитком післяопераційного хронічного болю [1].

У патогенезі депресії і больових симптомів важливу роль відіграють порушення серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії, такі нейропептиди, як опіоїди і субстанція Р [2]. Гострий і хронічний стрес, депресія збільшують вміст субстанції Р у відповідних структурах ЦНС, спинномозковій рідині і плазмі. Субстанція Р зменшує виділення моноамінергічних нейротрансмітерів, послаблює антиноцицепцію [2].

Враховуючи вищезазначене, перспективним є використання саме антидепресантів у складі періопераційного мультимодального знеболювання.

На моделях персистуючого болю, обумовленого запальним і невральним пошкодженням, було продемонстровано аналгетичну дію антидепресантів. Найбільші аналгетичні властивості виявлені в трициклічних антидепресантів, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRI), інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну і дофаміну (NDRI), норадренергічних і специфічних серотонінергічних антидепресантів (NaSSA)[3]. Трициклічні антидепресанти використовують як preemptive аналгетики, вони проявляють опіїдспаринг ефект у післяопераційному періоді через дію на бульбоспинальні норадренергічні нейрони (дезипрамін) [4]. SNRI-антидепресанти (венлафаксин, дулоксетин), NDRI-антидепресанти (бупропіон), NaSSA (міртазапін) використовують для лікування нейропатичного, хронічного болю. В аналгетичній дії антидепресантів задіяні норадренергічні (у більшій мірі) та серотонінергічні бульбоспинальні шляхи, системи ендогенних опіоїдів та аденозину, які діють на супраспинальному, спінальному і периферійному рівнях, антигістамінні та антихолінергічні механізми на периферійному рівні [4, 5]. Антидепресанти пошкоджують зв'язування глутамату з NMDA-рецепторами, гальмують синтез та дію субстанції Р, пригнічують активність Na^+ -каналів [5, 6]. Антидепресанти нормалізують активність нейромедіаторів і структур мозку [7].

Серотонін (5-НТ), норадреналін, як й ендогенні опіоїди, є основними нейротрансмітерами, залученими до низхідних антиноцицептивних шляхів.

Серотонін проявляє інгібіторний вплив на A_{Δ} і С волокна первинних аферентів, а норадреналін пригнічує ноцицептивний вхід із С волокон [8].

Про- або антиноцицептивні ефекти серотоніну (5-НТ) залежать від типу 5-НТ-рецепторів і місця його дії [9, 10] (табл. 1). У задніх рогах спинного мозку низхідні серотонінергічні волокна модулюють вхід від первинних аферентів, індукуючи пригнічення або збільшення трансмісії глутамату.

Стимуляція серотонінових 5-НТ_{1A}-рецепторів редукує синаптичний потік у задніх рогах спинного мозку, пригнічує ноцицептивну чутливість. Активація 5-НТ₂- та 5-НТ₃-рецепторів збільшує синаптичний потік, посилює ноцицептивну чутливість. Поряд з цим серотонін модулює дію ГАМК на рівні таламуса, періакведуктальної сірої речовини, задніх рогів спинного мозку, всіх структур, задіяних у передачі болю. Активація 5-НТ₂-рецепторів інтернейронів таламуса, періакведуктальної сірої речовини, задніх рогів спинного мозку, 5-НТ₃-рецепторів інтернейронів задніх рогів спинного мозку збільшує виділення ГАМК, посилює ГАМК-ергічну інгібіцію сенсорних процесів. Активація 5-НТ_{1A}-рецепторів нейронів спинного мозку пригнічує виділення ГАМК. Таким чином, серотонін у ЦНС функціонує більше як нейромодулятор, ніж як «класичний» нейротрансмітер. Проте вплив серотоніну на трансмісію глутамату при формуванні болю є визначальним [9, 10]. Фармакодинаміка міртазапіну найбільш повно відповідає антиноцицептивній дії серотоніну (табл. 1).

Метою дослідження було вивчити ефективність лікування післяопераційного болю в ортопедо-травматологічних хворих, оперованих на нижніх кінцівках за допомогою мультимодальної превентивної аналгезії в періопераційному періоді з використанням антидепресанта міртазапіну як її складової. Досліджуваний варіант мультимодального знеболювання (основна група пацієнтів) включає використання чотирьох препаратів: бупренорфіну, міртазапіну, 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.

Дизайн дослідження — проспективне контрольоване.

Матеріали та методи дослідження

Міртазапін (ремерон, «Н.В.Органон», міртазапін САНДОЗ, «Sandoz») — новий антидепресант, центральний пресинаптичний та, імовірно, постсинаптичний антагоніст α_2 -адренорецеп-

Вплив серотоніну та міртазапіну на ноцицепцію [9, 10, 12, 14, 16, 18, 20]

Рецептор	Локалізація	Серотонін	Міртазапін
5-HT _{1A}	Задні роги СМ	Антиноцицепція	5-HT _{1A} активація
5-HT ₂	Задні роги СМ	Проноцицепція	5-HT ₂ блокада
5-HT ₃	Задні роги СМ	Збільшує трансмісію глутамату, проноцицепція	5-HT ₃ блокада
5-HT ₇	Ядра таламуса	Збільшує NMDA- та неNMDA- рецепторні ефекти, проноцицепція	—
α ₂ -адренорецептор	Задні роги СМ	—	Блокада центральних α ₂ -аурорецепторів (посилює норадренергічну, серотонінергічну передачу, антиноцицепція), α ₂ -гетерорецепторів (імовірно проноцицепція)
μ- опіоїдний	Супраспінальні структури, задні роги СМ	—	μ- активація
κ ₃ - опіоїдний	Супраспінальні структури	—	κ ₃ -активація

Примітка: СМ — спинний мозок.

торів, антагоніст постсинаптичних серотонінових (5-HT₂ та 5-HT₃) рецепторів, відноситься до класу норадренергічних і специфічних серотонінергічних антидепресантів (noradrenaline and specific serotonin antagonist — NaSSA) [11].

Міртазапін є рацемічною сумішшю S(+) і R(-) — ізомерів (50:50). S(+)-енантіомер блокує α₂- і 5-HT₂-рецептори, а R(-)-енантіомер — 5-HT₃-рецептори [12]. Обидва енантіомери мають антидепресивну активність. Міртазапін блокує α₂-адренорецептори на норадренергічних нейронах, що обумовлює збільшення виділення норадреналіну. Збільшений рівень норадреналіну, діючи на α₁-адренорецептори на серотонінергічних клітинах, збільшує серотонінергічну передачу нервових імпульсів [13]. Посилення серотонінергічної передачі відбувається виключно через 5-HT₁-рецептори. Ефектами 5-HT₂-блокади є анксиолітичний ефект та збільшення тривалості сну. Блокада 5-HT₃-рецепторів міртазапіном попереджує нудоту та блювоту [14]. Міртазапін блокує H₁-рецептори, що також зумовлює його седативні властивості. У низьких дозах (15–30 мг/день) препарат проявляє седативну, анксиолітичну дію [3].

Фармакокінетика міртазапіну. Стах досягається через 2 год. після прийому всередину. Т_{1/2} складає 20–40 ч (у чоловіків — 26 год., у жінок — 37 год.). Міртазапін суттєво рідше викликає типові для трициклічних антидепресантів холінолітичні, кардіотоксичні ефекти, ортостатичну гіпотензію [15].

Міртазапін є препаратом з антиноцицептивними властивостями. Антиноцицептивний ефект міртазапіну проявляється через се-

ротонінергічні (активацію 5-HT_{1A}-рецепторів, блокаду 5-HT₂- та 5-HT₃-рецепторів), норадренергічні (збільшення норадренергічної нейротрансмісії) і опіоїдні механізми (активацію μ- і κ₃-опіоїдних рецепторів) [12, 16] (табл. 1).

Антиноцицептивний ефект міртазапіну є дозозалежний і має біфазний характер [16]. Препарат значно редукував механічну та термальну гіпералгезію в моделях болю у тварин [17, 18]. Однак, якщо R(-)-енантіомер проявляв антиноцицептивні властивості, розглядався як аналгетик, то S(+)-енантіомер проявляв проноцицептивні властивості при гострій термальній ноцицепції у шурів [18]. Повторне призначення міртазапіну пригнічувало формування гіпералгезії/алодинії в моделях нейропатичного болю частково шляхом пригнічення продукції прозапальних цитокінів (TNFα, IL-1β) в ЦНС [19]. Низькі дози α₂-адренорецепторних антагоністів, введених інтратекально, посилювали антиноцицептивний ефект інтратекального морфіну, блокували та відміняли формування толерантності на спінальне введення морфіну в моделях болю у тварин [20]. Премедикація з міртазапіном (30 мг) зменшувала передопераційну тривогу, післяопераційну нудоту і блювоту у жінок [14]. Через добу після одноразового вживання 30 мг міртазапіну больовий поріг у добровольців збільшувався на 29% [21].

Дане дослідження схвалене Комітетом з етики НМАПО ім. П.Л.Шупика, всі пацієнти дали інформовану згоду.

Дослідження проводили в КМЦ хірургії шийки стегна та пошкодження великих суглобів кінцівок (Київська міська клінічна лі-

карня №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.

Інтраопераційна анестезія. Операції в контрольній групі виконували в умовах СМА на рівні L_{II}-L_{III} хребців 5% розчином лідокаїну (лідокаїн, «Біостимулятор») в дозі 100 мг у поєднанні із 100 мкг адреналіну. Операції в основній групі виконували в умовах СМА на рівні L_{II}-L_{III} хребців 0,5% розчином бупівакаїну (маркаїн, «AstraZeneca») в дозі 13 мг у поєднанні із 40 мг 2% розчину лідокаїну та 100 мкг адреналіну.

Періопераційна аналгезія. У контрольній групі післяопераційне знеболювання протягом трьох днів проводили кеторолаком (кетанов, «Ranbaxy») у разовій дозі 30 мг (перша післяопераційна доза складала 60 мг) внутрішньом'язово за традиційною методикою «на вимогу» («за показаннями»). За цією схемою кеторолак не включався в премедикацію. За 30 хв. до операції була проведена стандартна в/м премедикація: атропін 0,01 мг/кг, омнопон 20 мг («Здоров'я народу»), 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 трьох днів проводили за методикою превентивного знеболювання на основі мультимодальної аналгезії трьома препаратами — пероральним міртазапіном (ремерон, «Н.В.Органон»), внутрішньовенним декскетопрофеном (дексалгін, «Berlin-Chemie»), пероральним парацетамолом (панадол солюбл, «GlaxoSmithKline»). У цій групі премедикація включала призначення: 1) перорального міртазапіну в дозі 15 мг о 23 год. напередодні операції та в дозі 15 мг за 2 год. до початку операції; 2) 50 мг дексалгіну внутрішньом'язово о 22 годині напередодні операції та за 30 хв. до початку операції; 3) атропіну 0,01 мг/кг, бупренорфіну 0,3 мг («Здоров'я народу») та димедролу 10 мг внутрішньом'язово за 30 хв. до операції. У післяопераційному періоді хворі планово (за годинником) отримували таблетований панадол солюбл у дозі 1000 мг кожні 4-6 год. (максималь-

но доза 4000 мг), дексалгін внутрішньовенно в дозі 50 мг кожні 8 год. (перше введення після операції через 6 год. після премедикації) та міртазапін у дозі 15 мг о 22 год. 1 та 2 післяопераційної доби. У цій групі у випадках збереження вираженого больового синдрому протягом 1, 2 та 3 післяопераційних діб додаткове знеболювання здійснювали внутрішньом'язовим введенням 0,3 мг бупренорфіну в режимі «на вимогу».

Протягом операції та післяопераційного періоду проводилося моніторування показників артеріального тиску, пульсу, частоти дихання, сатурації. У хворих обох груп фіксували час появи больових відчуттів, на основі якого визначалася тривалість СМА.

З метою вивчення впливу індивідуальних особливостей психологічного статусу пацієнта на сприйняття болю напередодні операції було проведено тестування кожного хворого. Для визначення типу темпераменту використовували тест Айзенка, для оцінки рівня ситуативної тривожності пацієнта — тестування за шкалою самооцінки Спілбергера, а для оцінки ступеня депресії (ситуативної депресії) — шкалу депресії Бека [22]. Якісні показники психологічного статусу (показники «інтроверсії-екстраверсії», нейротизму, тривожності, ступінь депресії) вимірювалися в балах. Кількісні та якісні показники передопераційного больового синдрому визначали за допомогою короткої форми Мак-Гіловського больового опитувальника (Shot form of McGill Pain Questionnaire-SF-MPQ) [23]. Опитування проводили методом анкетування.

Оцінку інтенсивності (кількісні та якісні показники) післяопераційного больового синдрому здійснювали 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. Опитування проводили методом анкетування. Кількісна оцінка сенсорних аспектів болю визначається ранговим індексом болю (сенсорним) — PRI(s) (Pain Rating index (sensory)). Кількісна оцінка емоційних (афективних) аспектів болю — ранговим індексом болю (афективним) — PRI(af) (Pain Rating index (affective)). Сума цих двох індексів складає загальний ранговий індекс болю — Tot PRI (Total Pain Rating index). Ранговий індекс болю (PRI) є сумою балів (рангів) — оцінок інтенсивності якісних характеристик болю, сформульованих словами-дискрипторами (сенсорних, афективних відповідно). SF-MPQ включає також вербальну рангову шкалу PPI (Present Pain Intensity) та візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Шкала PPI ві-

дображує узагальнену суб'єктивну оцінку болю. Інтенсивність болю вимірюється в балах, рівень болю за шкалою ВАШ — у міліметрах.

Оцінку післяопераційної седації здійснювали за шкалою оцінки рухової активності MAAS (Motor Activity Assessment Scale) [24]. Тривалість сну хворого в післяопераційному періоді оцінювали за шкалою тривалості нічного сну.

Для оцінки якості життя, самопочуття та стану здоров'я пацієнта за весь післяопераційний період використовували модифіковану версію опитувальника EORTC QLQ-C30 (Quality of life questionnaire)[25]. Опитування проводили на 7 післяопераційний день.

Оцінку ендокринно-метаболическої реакції організму на больовий стрес у періопераційному 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 натще. Визначення концентрації кортизолу в плазмі хворого перед операцією 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).

Фіксували періопераційні ускладнення: післяопераційну гіпотензію (середній АТ ≤ 60 мм рт.ст.), брадикардію (пульс ≤ 50 /хв.), депресію дихання (ЧД < 8 /хв., $SpO_2 \leq 90\%$), головний біль, нудоту, блювоту. Сумарний вплив на організм хворого (включаючи побічні дії) компонентів досліджуваного варіанта мультимодальної аналгезії вивчався шляхом порівняння концентрацій біохімічних показників плазми (білірубину, трансаміназ плазми (АЛТ, АСТ), сечовини, креатиніну), показників коагулограми (фібриногену крові, протромбінового індексу), кількості тромбоцитів до та після лікування післяопераційного болю. Післяопераційні лабораторні дослідження проводилися на третій день після операції.

Для статистичного аналізу кількісних даних використовувався t-критерій Стьюдента. Перевірка нормальності розподілів проводилася візуально за графіками. При розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу передбачалось використання непараметрич-

них статистичних методів (U тест Манна-Уїтні). Середні величини базових характеристик хворих вказані у вигляді середнього значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), середні величини оцінки болю, біохімічних показників плазми, показників коагулограми та кількості тромбоцитів — у вигляді середнього значення (M) \pm стандартна помилка (m), або довірчого інтервалу (95% CI), ступеня седації, тривалості сну та якості життя — у вигляді медіани та інтерквартильної широти (IQR). З метою вивчення взаємозв'язку між якісними показниками психологічного статусу пацієнта та оцінкою інтенсивності болю пацієнтом проводився кореляційний аналіз з обчисленням парних коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). Статистичну обробку даних проведено з використанням програм Excel XP та Statistica 7 (StatSoft Ink., 2004). Рівень достовірності $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженні взяли участь 20 хворих віком від 19 до 49 років. Середній вік хворих контрольної групи (4 жінки, 6 чоловіків) становив $34,5 \pm 4,19$ року, основної групи (6 жінок, 4 чоловіки) — $31,9 \pm 9,82$ роки ($p = 0,45$). Хворі обох груп істотно не відрізнялися за зростом — 172 ± 8 см проти $167,5 \pm 14,86$ см ($p = 0,4$) та масою тіла — $79,9 \pm 15,7$ кг проти $73,7 \pm 9,4$ кг ($p = 0,29$).

Характер оперативних втручань в обох групах практично не відрізнявся. У контрольній групі виконано операції: металоостеосинтез (МОС) шийки стегнової кістки в кількості 1, МОС кісток гомілки — 5, МОС кісточок — 3, видалення фіксатора — 1. Оперативні втручання виконані в основній групі: МОС кісток гомілки — 4, МОС кісточок — 5, видалення фіксатора — 1. Тривалість операцій у контрольній та основній групах достовірно не відрізнялася і, відповідно, складала $80,5 \pm 32,69$ хв. та $105,0 \pm 32,23$ хв. ($p = 0,1$). Тривалість СМА в основній групі ($240,0 \pm 35,43$ 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 [26]. Очевидно, бупренорфін та дексалгін у складі премедикації пролонгували аналгезію, обумовлену бупівакаїном у ранньому післяопераційному періоді, після припинення сенсорного блоку [27].

Об'єм інфузії в обох групах істотно не відрізнявся (2090 ± 508 мл у контрольній групі та $2180 \pm 418,46$ мл в основній; $p = 0,67$).

У контрольній групі, де знеболювання проводилося за схемою «на вимогу», щоденні дози

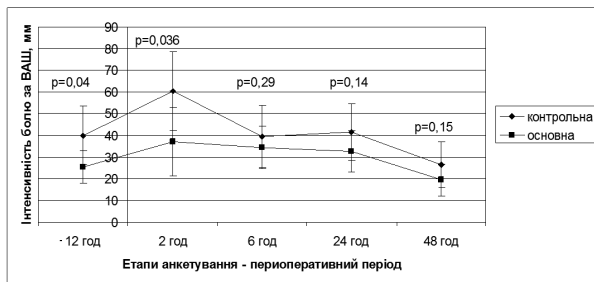


Рис. 1. Оцінка післяопераційного болю за ВАШ (М, 95% CI).

кеторолаку на 2 та 3 післяопераційний день зменшувалися зі зниженням інтенсивності болю. Щоденна доза кеторолаку протягом 1 дня становила 100 ± 20 мг, 2-го — 81 ± 28 мг, 3-го — $38,57 \pm 14,63$ мг. У випадках збереження вираженого больового синдрому підсилення анальгезії в цій групі в післяопераційному періоді здійснювали пероральним парацетамолом (середня добова доза — 1759 ± 957 мг, отримували 40% пацієнтів) або ретардною формою перорального диклофенаку (олфен, середня добова доза 100 мг, отримували 20% пацієнтів), а також додатково внутрішньом'язовим введенням омнопону (середня добова доза 20 мг, протягом 1-ї післяопераційної доби отримували 40% пацієнтів, 2-ї — 10%). В одного пацієнта контрольної групи у зв'язку з появою судом в оперованій кінцівці на тлі сильного болю лікування болю проводилося з призначенням фінлепсину в дозі 200 мг на добу.

В основній групі додаткове знеболювання протягом 1-ї післяопераційної доби (через 5-6 год. після закінчення операції) внутрішньом'язовим введенням 0,3 мг бупренорфіну здійснювали у 30% хворих. Потреби в додатковому введенні бупренорфіну протягом 2-ї та 3-ї післяопераційних діб не було.

Сенсорна оцінка болю ($PRI(s)_1$), емоційна оцінка болю ($PRI(af)_1$) та загальний ранговий індекс болю ($Tot PRI_1$) до операції в обох групах суттєво ($p > 0,05$) не відрізнялися. Оцінка болю за вербальною ранговою шкалою (PPI_1), візуально-аналоговою шкалою (ВАШ₁) до операції була достовірно менша у хворих основної групи ($p < 0,05$). Сенсорна оцінка болю ($PRI(s)$), загальний ранговий індекс болю ($Tot PRI$) та інтенсивність болю за PPI в основній групі порівняно з контрольною була недостовірно меншою через 2 год., 6 год., 24 год. та 48 год. після операції ($p > 0,05$). Емоційна оцінка болю ($PRI(af)$) в основній групі порівняно з контрольною була достовірно меншою на 2 год. ($p = 0,037$) спостереження після операції та недостовірно меншою на 6 год., 24 год. та 48 год. спостереження.

Достовірно менша інтенсивність болю за ВАШ в основній групі спостерігалася на 2 год. після операції ($p = 0,036$), недостовірно менша — на 6 год., 24 год. та 48 год. (рис. 1).

На першому етапі післяопераційного дослідження болю (через 2 год. після операції) була зафіксована клінічно вагома анальгетична різниця (23,5 мм) між двома методиками післяопераційного знеболювання, на другому (через 6 год.), третьому (через 24 год.) та четвертому (через 48 год.) етапах дослідження досягнуто клінічно незначної анальгетичної різниці (5 мм, 9 мм та 7 мм відповідно).

У дослідженнях, в яких використовують ВАШ, оцінка болю більша 30 мм відображає неадекватну анальгезію, а більша 70 мм визначає сильний біль [28]. Деякі дослідники відсутність болю констатують при оцінці 0-5 мм за ВАШ, слабкий біль — 6-40 мм, помірний біль — 41-74 мм, сильний біль при оцінці 75-100 мм [29]. Середня оцінка болю за ВАШ протягом післяопераційного періоду в основній групі була значно меншою 40 мм. Біль такої інтенсивності можна зарахувати до категорії слабого болю [29]. Середня оцінка болю в контрольній групі за ВАШ протягом перших 2 днів складала 60,5 — 39,5 — 41,5 мм. Біль такої інтенсивності відноситься до категорії помірного [29]. Інтенсивність болю за ВАШ на 48 год. спостереження в обох досліджуваних групах була меншою 30 мм.

Запропонований варіант мультимодальної превентивної анальгезії з використанням антидепресанта міртазапіну в періопераційному періоді дещо зменшує інтенсивність післяопераційного болю порівняно з традиційним знеболюванням кеторолаком та омнопонем за схемою «на вимогу». Такий результат анальгезії обумовлений особливостями фармакодинаміки та фармакокінетики препаратів [30], які ввійшли в запропоновану комбінацію анестезії/анальгезії (бупівакаїн + лідокаїн (СМА), бупренорфін, міртазапін, дексалгін, парацетамол), термінами (початок до операції) і тривалістю превентивних стратегій. Доцільність планового превентивного введення бупренорфіну через 5-6 год. після закінчення операції зумовлена значним збільшенням у спинномозковій рідині й оперованих тканинах у ці терміни ПГЕ₂ та IL-6, IL-8, які посилюють біль [31].

Очевидно, що анальгетичний ефект міртазапіну не є вираженим, що обумовлено, імовірно, відносно коротким терміном передопераційного призначення препарату, особливостями його фармакодинаміки (постсинаптичною блокадою α_2 -гетероадренорецепторів) та конкурентним інгібуванням κ_2 -опіоїдних рецепторів буп-

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

ренорфіном протягом терміну його дії (перша післяопераційна доба).

СМА, опіюїди, НПЗП блокують збільшення секреції АКТГ та кортизолу на операцію опосередковано, шляхом участі в антиноцицепції та зменшенні запалення в оперованих тканинах [32-35], а також через безпосереднє пригнічення секреції гормонів гіпофізу та наднирників [32, 36-39]. Внутрішньом'язове введення 0,3 мг бупренорфіну значно зменшує післяопераційне збільшення кортизолу у пацієнтів, особливо у чоловіків [40].

За даними літератури [41, 42], короткотермінове призначення міртазапіну обумовлює безпосередній, але тимчасовий супресивний ефект на гіпоталамо-гіпофізарно-адренортикальну систему, переважно у жінок. Цей ефект проявляється значним послабленням секреції кортизолу, обумовлений дією міртазапіну на 5-HT₂-рецептори та пресинаптичні α_2 -адренорепцептори гіпоталамо-гіпофізарно-адренортикальної системи.

У нашому дослідженні концентрація кортизолу в плазмі хворих контрольної й основної груп до операції суттєво не відрізнялася (878,7 нмоль/л (95% СІ 674-1083,1) та 900,2 нмоль/л (95% СІ 676,7-1123,6) відповідно; $p=0,44$) і була вищою за верхню межу норми (690 нмоль/л), що свідчить про вплив травми та передопераційного психоемоційного дистресу на ендокринну систему (рис. 2). Однак в основній групі рівень кортизолу плазми був вищим за норму у 6 хворих, а в контрольній — у 8. В основній групі виявлено обернений лінійний кореляційний зв'язок між рівнями нейротизму та тривожності і концентрацією кортизолу в плазмі перед операцією ($r_s=-0,63$, $p<0,05$ та $r_s=-0,63$, $p<0,05$ відповідно).

Через 24 год. після операції рівень кортизолу плазми в порівнянні з доопераційним дещо зменшився у контрольній групі (778 нмоль/л (95% СІ 515,7-1040,3), $p=0,2$, парний t-test) та суттєво в основній групі (488,06 нмоль/л (95% СІ 298-678), $p=0,001$, парний t-test), досягнувши нормальних величин. У порівнянні з контрольною групою на цьому етапі дослідження концентрація кортизолу в плазмі була достовірно меншою в основній групі ($p=0,048$). Зменшення рівня кортизолу плазми було більш суттєвим у чоловіків цієї групи, ніж у жінок. Концентрація кортизолу плазми у чоловіків становила 357,84 нмоль/л (95% СІ 249,14-466,54), а у жінок — 568,07 нмоль/л (95% СІ 270,97-867,97; $p=0,036$).

Зменшення концентрацій кортизолу плазми протягом першої післяопераційної доби в основній групі було достовірно більшим, ніж

у контрольній (-411,36 нмоль/л (95% СІ (-601,17) — (-221,55) та -99,32 нмоль/л (95% СІ (-330,8) — (+132,16) відповідно; $p=0,028$); відображає більш виражене зменшення стрес-реакції (включно з психоемоційним дистресом) організму на травму та операцію в основній групі в порівнянні з контрольною, а також блокуючий (стрес-лімітуючий) вплив бупренорфіну, міртазапіну, декскетопрофену та панadolu в терапевтичних дозах на секрецію кортизолу.

Концентрація кортизолу в плазмі через 48 год. після операції продовжувала зменшуватися в контрольній групі (659,6 нмоль/л (95% СІ 431,2-888); $p=0,058$, парний t-test), досягнувши верхньої межі норми, а в основній збільшилася (683,9 нмоль/л (95% СІ 456,2-911,5); $p=0,041$, парний t-test), проте залишилася біля верхньої межі норми (рис.2). У порівнянні з контрольною групою на цьому етапі дослідження концентрація кортизолу в плазмі стала несуттєво більшою в основній групі ($p=0,44$). Зміни показників кортизолу в основній групі відображають зменшення інгібуючого впливу бупренорфіну на секрецію кортизолу у віддаленому від прийому цього препарату періоді. Цей висновок підтверджує коефіцієнт кореляції між рівнями кортизолу плазми до операції і через 48 год. після операції у хворих основної групи ($r=0,66$; $p<0,05$).

Досліджуваний варіант системної мульти-modalної аналгезії з використанням бупренорфіну, міртазапіну, декскетопрофену та парацетамолу за методикою превентивного знеболювання зменшує ендокринну стрес-реакцію організму на травму та операцію протягом 24-48 год. після операції в більшій мірі, ніж знеболювання на вимогу кеторолаком та омнопном, відновлює нормальну концентрацію кортизолу протягом цього періоду. Призначення міртазапіну напередодні операції дещо

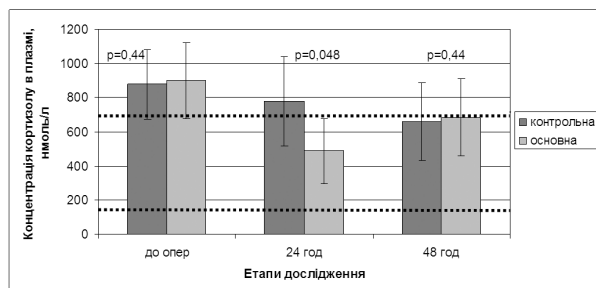


Рис. 2. Концентрація кортизолу в плазмі в періопераційному періоді (М, 95% СІ).

Примітка: межі коливання концентрації кортизолу плазми вранці в нормі — 138-690 нмоль/л.

зменшує передопераційну ендокринну стрес-реакцію на травму та психоемоційний дистрес.

У даному дослідженні не виявлено достовірних відмінностей між групами в рівні глікемії протягом періопераційного періоду. У контрольній та основній групах рівень глікемії становив: до операції — 5,04 ммоль/л (95% СІ 4,42-5,66) і 4,91 ммоль/л (95% СІ 4,02-5,8) відповідно, $p=0,4$; через 6 год. після закінчення операції — 4,31 ммоль/л (95% СІ 3,95-4,67) і 4,8 ммоль/л (95% СІ 4,27-5,33) відповідно, $p=0,08$; через 24 год. після операції — 4,86 ммоль/л (95% СІ 4,17-5,55) і 4,82 ммоль/л (95% СІ 4,17-5,47) відповідно, $p=0,46$; через 48 год. — 4,86 ммоль/л (95% СІ 4,17-5,55) і 4,81 ммоль/л (95% СІ 4,33-5,29) відповідно, $p=0,45$. Рівень глікемії в післяопераційному періоді в обох групах не перевищував показників норми, що свідчить про відсутність вираженого больового стресу на відповідних етапах дослідження. Зменшення рівня глікемії через 6 год. після операції в порівнянні з доопераційним у контрольній групі ($p=0,02$) можна пояснити зменшенням психоемоційного дистресу, інгібуючим впливом СМА на стресову гіперглікемію, адекватною аналгезією та тривалим голодуванням у день операції. Коливання рівня глюкози крові протягом періопераційного періоду в основній групі були мінімальними.

У контрольній групі в дослідженні взяли участь 4 пацієнти з високим показником нейротизму (15-24 бали), в основній — 7. З високим показником екстраверсії (15-24 бали) в контрольній групі взяли участь 3 хворих, в основній — 5. Хворі контрольної (70%) та основної групи (90%) характеризувалися високим рівнем тривожності в передопераційному періоді. У контрольній групі перед операцією слабку депресію виявлено в одного хворого, середню — в одного хворого, в основній групі слабку депресію діагностовано у 3 хворих, середню — у 2 хворих.

Враховуючи відсутність вікової розбіжності між пацієнтами, однотипність операцій, проведено кореляційний аналіз (рангова кореляція Спірмена (r_s) між показниками психологічного статусу пацієнта та сумарними оцінками інтенсивності болю пацієнта за субшкалами опитувальника SF-MPQ в контрольній та основній групах (multitrait-multimethod correlation — мультипоказникова — мультиметодна кореляція) [43]. В основі даного підходу лежить гіпотеза про вплив психологічного статусу пацієнта на оцінку ним інтенсивності болю, а також суттєвий кореляційний зв'язок (результати в статті не наведені) між оцінками інтенсивності болю, сформованими пацієнтами, за субшкалами

опитувальника SF-MPQ протягом періоду дослідження та сумами оцінок болю за відповідними субшкалами — сумарними оцінками інтенсивності болю.

Виявлено сильний кореляційний зв'язок між ступенем тривожності та сумарними оцінками інтенсивності болю за всіма субшкалами опитувальника SF-MPQ у хворих контрольної групи (з ВАШ_{sum} $r_s=0,77$, $p<0,05$; з PRI(s)_{sum} $r_s=0,81$, $p<0,05$; з PRI(af)_{sum} $r_s=0,94$, $p<0,05$; з Tot PRI_{sum} $r_s=0,92$, $p<0,05$; з PPI_{sum} $r_s=0,80$, $p<0,05$).

В основній групі виявлено суттєвий кореляційний зв'язок між показником нейротизму та ступенем тривожності у хворих ($r_s=0,84$, $p<0,05$), а також ступенем депресії ($r_s=0,71$, $p<0,05$); суттєвий кореляційний зв'язок між ступенем тривожності та ступенем депресії ($r_s=0,91$, $p<0,05$). Високі показники нейротизму у цих пацієнтів суттєво корелювали із сумарною оцінкою болю за ВАШ (ВАШ_{sum}) ($r_s=0,64$, $p<0,05$) та сумарною емоційною оцінкою болю PRI(af)_{sum} ($r_s=0,85$, $p<0,05$). Ступінь тривожності у пацієнтів основної групи також суттєво корелював із сумарною емоційною оцінкою болю PRI(af)_{sum} ($r_s=0,75$, $p<0,05$).

Досліджуваний варіант мультимодальної аналгезії дещо зменшив вплив тривожності пацієнта на оцінку ним болю, що, очевидно, обумовлено седативною та анксиолітичною дією міртазапіну.

Наведені вище результати свідчать про значний вплив нейротизму як психологічної характеристики пацієнта на формування у нього тривожності та депресії в передопераційному періоді, загальної оцінки/переоцінки (завищеної оцінки) інтенсивності болю в періопераційному періоді та емоційної оцінки болю зокрема. Дане дослідження показало доцільність використання тесту Айзенка, шкали самооцінки Спілбергера, шкали депресії Бека для прогнозування оцінок інтенсивності болю пацієнтом у періопераційному періоді.

Ступінь седатії за шкалою MAAS через 2, 6 та 48 год. у контрольній та основній групах достовірно не відрізнявся і становив 3 [3-3] бали. Ступінь седатії через 24 год. після операції був достовірно вищим в основній групі, ніж в контрольній (mediana [IQR], 3 [2,5-3] бали та 3 [3-3] бали відповідно; $p=0,03$, Mann-Whitney U test). Седатія в основній групі обумовлена дією міртазапіну. Ступені седатії в межах 2-3 балів відповідає дрімотному стану, а при ступені седатії 3 бали хворий контактний.

Тривале оперативне втручання, біль, підвищена післяопераційна активність симпатичної нервової системи, кортизол, цитокіни

Оцінка порушень сну

Етапи дослідження	Контрольна група, балів (n=10)		Основна група, балів (n=10)		P
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
Передопераційна ніч	3	2,25-3	3	3-3	0,27
Перша ніч після операції	2	2-3	3	3-3	0,049
Друга ніч після операції	3	1,25-3	3	3-3	0,22

(IL-1, TNF), опіоїди, лихоманка порушують післяопераційний сон. Зміни сну в ранньому післяопераційному періоді характеризуються зменшенням загальної тривалості сну, зникненням REM (rapid eye movement — швидкий рух очей) фази сну, значним зменшенням кількості 3 та 4 стадій та збільшенням кількості 2 стадії N-REM (non-REM) фази сну [44]. Ці зміни супроводжуються зменшенням порогу пробудження [45].

Відомо, що міртазапін збільшує загальну тривалість, ефективність сну, REM фазу сну (навіть на 2 день після призначення), 2, 3 та 4 стадії N-REM фази сну [46].

У проведеному дослідженні тривалість нічного сну (з 23-ї до 7-8-ї год.) оцінювали за 4-бальною шкалою: 0 — відсутність сну; 1 — тривалість сну до 2-ї год. ночі; 2 — тривалість сну до 4-ї год. ночі, розлади сну; 3 — повноцінний та задовільний сон (до 7-8-ї год. ранку). Призначення дексалгіну та міртазапіну о 22 год. напередодні операції забезпечило покращення анальгезії і дещо більшу тривалість передопераційного сну (повноцінний сон) у хворих основної групи в порівнянні з контрольною (mediana [IQR], 3 [3-3] бали та 3 [2,25-3] бали відповідно; $p=0,27$, Mann-Whitney U test) (табл. 6).

Тривалість сну в основній групі була більшою впродовж 1-ї післяопераційної ночі в порівнянні з контрольною (3 [3-3] бали та 2 [2-3] бали відповідно; $p=0,049$, Mann-Whitney U test). Тривалість сну впродовж 2-ї післяопераційної ночі в основній групі була дещо більшою, ніж в контрольній (3 [3-3] бали та 3 [1,25-3] бали відповідно; $p=0,22$, Mann-Whitney U test).

Оцінка якості життя за період госпіталізації за шкалою глобального стану здоров'я (GHS) в основній групі була недостовірно вищою, ніж у контрольній (62,1 \pm 4,49 та 58,7 \pm 4,49 бали відповідно; $p=0,37$, T-test).

В основній групі спостерігалися достовірно менші в порівнянні з контрольною прояви слабкості (24,2 \pm 4,5 та 39,1 \pm 6,8 бала відповідно; $p=0,046$, T-test), задишки (9,9 \pm 5,0 та 29,3 \pm 6,6 бала; $p=0,015$, T-test) та втрати апетиту (6,6 \pm 4,4 та 29,3 \pm 8,5 бала; $p=0,018$, T-test) через тиждень після оперативного втручання. Інтенсив-

ність болю в основній групі була недостовірно меншою, ніж у контрольній (31,4 \pm 9,4 та 33 \pm 6,8 бала відповідно; $p=0,44$, T-test), відповідала ступеневі слабого болю.

У періопераційному періоді не було значних коливань частоти дихання, сатурації в порівнянні з доопераційним (базовим) рівнем в обох групах (парний t-test). Спостерігалось достовірне зменшення частоти пульсу під час операції ($p=0,036$), через 2 год. після операції ($p=0,046$) в контрольній групі та через 2 год. після операції ($p=0,029$) в основній; достовірне зменшення систолічного АТ під час операції ($p=0,028$), через 2 год. після операції ($p=0,038$) в контрольній групі та відсутні суттєві зміни систолічного АТ в основній групі; достовірне зменшення діастолічного АТ під час операції ($p=0,047$) в контрольній групі, під час операції ($p=0,016$) та через 2 год. після операції ($p=0,022$) в основній групі. При цьому показники гемодинаміки залишалися в межах норми. Вищезазначені зміни гемодинаміки обумовлені особливостями симпатолітичної дії лідокаїну та бупівакаїну в умовах СМА, тривалістю їх дії.

Протягом періоду дослідження в одного хворого контрольної групи спостерігалися судомні в травмованій кінцівці до і після операції як прояви сильного болю, в одного хворого спостерігалися парестезії на 2 добу після операції. В основній групі спостерігалася такі побічні дії препаратів та ускладнення лікування: блювота в одного хворого після повторного протягом доби введення бупренорфіну, головний біль на 3 добу після операції в однієї хворої.

Порівняння концентрацій біохімічних показників плазми, показників коагулограми та кількості тромбоцитів до та після лікування післяопераційного болю у хворих контрольної та основної груп (парний двохвибірковий t-test для середніх) виявило достовірне та клінічно вагомим збільшення концентрації фібриногену в контрольній групі ($p=0,015$) з 3,93 г/л (95% СІ 3,3-4,56) до 5,08 г/л (95% СІ 4,33-5,83), достовірне та клінічно незначне зменшення кількості тромбоцитів у контрольній групі (з 286,5 \pm 25,31*10⁹/л (95% СІ 236,89-336,11) до 242,2 \pm 26,98*10⁹/л (95% СІ 189,52-295,28);

$p=0,027$) на 3-й день після операції. У пацієнтів основної групи виявлено достовірне зменшення активності АЛТ (з $0,53 \pm 0,07$ ммоль/(год./л) (95% СІ 0,39-0,67) до $0,46 \pm 0,05$ ммоль/(год./л) (95% СІ 0,37-0,55); $p=0,036$) протягом періоду спостереження, а також незначне збільшення концентрації прямого білірубину (з $1,09 \pm 1,09$ мкмоль/л (95% СІ 0-3,22) до $7,33 \pm 0,99$ мкмоль/л (95% СІ 5,38-9,28); $p=0,0009$) при збереженні нормальної концентрації загального білірубину в сироватці крові.

Клінічно вагоме збільшення концентрації фібриногену плазми в контрольній групі на 3-й день після операції свідчить про формування передумов для тромбофілічних станів [47] у хворих даної групи на тлі неадекватної аналгезії протягом перших двох післяопераційних діб.

Висновки

1. Періопераційна мультимодальна аналгезія з використанням бупренорфіну, антидепресанта міртазапіну, декскетопрофену (дексалгіну) та парацетамолу за методикою превентивного знеболювання на тлі інтраопераційної СМА бупівакаїном в поєднанні з лідокаїном у більшій мірі зменшує інтенсивність післяопераційного болю в ортопедо-травматологічних хворих

в порівнянні з традиційним знеболюванням кеторолаком та омнопонном за схемою «на вимогу» на тлі інтраопераційної СМА лідокаїном.

2. Даний варіант мультимодальної аналгезії зменшує ендокринно-метаболічну стрес-реакцію організму на травму та операцію протягом 24-48 год. після операції в більшій мірі, ніж знеболювання «на вимогу» кеторолаком та омнопонном, відновлює нормальну концентрацію кортизолу протягом цього періоду.

3. Антидепресант міртазапін у складі мультимодальної аналгезії обумовив збільшення рівня садації після операції, збільшення тривалості сну до та після операції, зменшення побічних ефектів бупренорфіну, покращення якості життя в післяопераційному періоді.

4. Проведене дослідження показало значний вплив нейротизму як психологічної характеристики пацієнта на формування у нього тривожності та депресії в передопераційному періоді, оцінки/переоцінки (завищеної оцінки) інтенсивності болю в періопераційному періоді, формування емоційної оцінки болю зокрема. Виявлено суттєвий кореляційний зв'язок між показниками нейротизму та тривожності й оцінкою пацієнтом інтенсивності болю за ВАШ, емоційною оцінкою болю.

Література

1. Ip H.Y.V., Abrishami A., Peng Ph.W.H. et al. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review // *Anesthesiology*. — 2009. — Vol. 111. — P. 657-77.
2. Schechter L.E., Ring R.H., Chad E. Beyer et al. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies // *NeuroRx*. — 2005. — Vol. 2 (4). — P. 590-611.
3. Benzon H.T., Raja S. N., Molloy R.E. et al. / *Essentials of pain medicine and regional anaesthesia*. — 2005. — 2nd ed. — Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. — P. 124-133.
4. Levine J.D., Gordon N.C. et al. Desipramine enhances opiate postoperative analgesia // *Pain*. — 1986. — Vol. 27. — P. 45-49.
5. Sawynok J., Esser M.J., Reid A.R. Antidepressant as analgesics: an overview of central and peripheral mechanism of action // *J. Psychiatry Neuroscience*. — 2001. — Vol. 26 (1). — P. 21-9.
6. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Clinical Psychiatry*. Edited by Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky. — 4thed. — 2003. — Washington DC, London, England: American Psychiatric Publishing. Inc. — P. 1038-1039.
7. Jaracz J., Rybakowski J. Depression and pain: novel clinical, neurobiological and psychopharmacological data // *Psychiatr. Pol.* — 2005. — Vol. 39 (5). — P. 937-50.
8. Lu Y., Perl E.R. Selective action of noradrenaline and serotonin on neurones of the spinal superficial dorsal horn in the rat // *J. Physiol.* — 2007. — Vol. 582 (Pt 1). — P. 127-36.
9. Eide P.K., Hole K. The role of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor subtypes and plasticity in the 5-HT systems in the regulation of nociceptive sensitivity // *Cephalalgia*. — 1993. — Vol. 13 (2). — P. 75-85.
10. Ciranna L. Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology // *Current Neuropharmacology*. — 2006. — Vol. 4 (2). — P. 101-114.
11. Laakmann G. et al. Effects of mirtazapine on growth hormone, prolactin, and cortisol secretion in healthy male subjects // *Psychoneuroendocrinology*. — 1999. — Vol. 24 (7). — P. 769-784.
12. Schreiber S., Bleich A., Pick C.G. Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects — a possible opioid involvement in severe depression? // *J. Mol. Neurosci.* — 2002. — Vol. 18 (1-2). — P. 143-149.
13. Westenberg H.G.M. Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? // *J. Clin. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 60 (suppl. 17). — P. 4-8, 46-48.
14. Chen C.C., Lin C.S., Ko Y.P., Hung Y.C., Lao H.C., Hsu Y.W. Premedication with mirtazapine reduces preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting // *Anesth Analg.* — 2008. — Vol. 106 (1). — P. 109-113.

15. Montgomery S.A. Safety of mirtazapine: a review // *International clinical psychopharmacology*. — 1995. — Vol. 10 (suppl. 4). — P. 37-45.
16. Schreiber S., Rigai T., Katz Y., Pick C.G. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms // *Brain Res Bull.* — 2002. — Vol. 58 (6). — P. 601-605.
17. Bomholt S.F., Mikkelsen J.D., Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain // *Neuropharmacology*. — 2005. — Vol. 48 (2). — P. 252-263.
18. Freynhagen R., Vogt J., Lipfert P., Muth-Selbach U. Mirtazapine and its enantiomers differentially modulate acute thermal nociception in rats // *Brain Res Bull.* — 2006. — Vol. 69 (2). — P. 168-173.
19. Zhu J., Wei X., Feng X., Song J., Hu Y., Xu J. Repeated administration of mirtazapine inhibits development of hyperalgesia/allodynia and activation of NF- κ B in a rat model of neuropathic pain // *Neurosci Lett.* — 2008. — Vol. 433 (1). — P. 33-37.
20. Milne B., Sutac M., Cahill C.M., and K. Jhamandas. Low doses of α_2 -adrenoceptor antagonists augment spinal morphine analgesia and inhibit development of acute and chronic tolerance // *British J Pharmacology*. — 2008. — Vol. 155. — P. 1264-1278.
21. Arnold P., Vuadens P. et al. Mirtazapine decreases the pain feeling in healthy participants // *Clin. J. Pain.* — 2008. — Vol. 24 (2). — P. 116-119.
22. Елисеєв О. П. Практикум по психології особистості. — СПб., 2001.
23. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire // *Pain.* — 1987. — Vol. 30. — P. 191-197.
24. Hoffman-Hogg L., Bobek M.B. et al. Interrater reliability of 2 sedation scales in a medical intensive care unit: a preliminary report // *Am. J. Crit. Care.* — 2001. — Vol. 10. — №2. — P. 79-83.
25. QLQ-C30 Scoring Manual. www.eortc.be/home/qol.
26. Геффорд У.Э., Михаил Т. Бейлин, Дейвисон Д.К. Клиническая анестезиология: Справочник / Под ред. В.А. Гологорского, В.В. Яценцова; пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — С. 257-268, 712-715.
27. Furutani K., Ikoma M., Ishii H. et al. Bupivacaine inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons // *Anesthesiology*. — 2010. — Vol. 112. — №1. — P. 138-143.
28. Dolin S.J., Cashman J.N., Bland J.M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — Vol. 89. — P. 409-423.
29. Sommer M., de Rijke J.M. et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2008. — Vol. 25. — №4. — P. 267-74.
30. Стругош О.М., Шлапак І.П., Дроботун О.В. Стратегія антигіпералгезії в травматології: варіант системної періопераційної мультимодальної аналгезії І. Оцінка ефективності післяопераційного знеболювання // *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява*. — 2011. — Т. 12, №2. — С. 92-112.
31. Buvanendran A., Kroin J.S., Berger R.A. et al. Upregulation of Prostaglandin E2 and Interleukins in the Central Nervous System and Peripheral Tissue during and after Surgery in Humans // *Anesthesiology*. — 2006. — Vol. 104. — P. 403-410.
32. Desborough J. P. The stress response to trauma and surgery // *British Journal of anaesthesia*. — 2000. — Vol. 85. — P. 109-117.
33. Рафмелл Д.П., Нил Д.М., Вискоум К.М. / Регионарная анестезия: Самое необходимое в анестезиологии. Пер. с англ.: Под ред. А.П. Зильбера, В.В. Мальцева. — М., МЕДпресс-информ, 2008. — С. 36.
34. Chambrier C., Chassard D. et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy: effect of ibuprofen // *Annals of surgery*. — 1996. — Vol. 224. — №2. — P. 178-182.
35. Seo Y.J., Yoon H. The effects of preemptive analgesia of morphine and ketorolac on postoperative pain, cortisol, O₂ saturation and heart rate // *J. Korean Acad. Nurs.* — 2008. — Vol. 38. — №5. — P. 720-729.
36. Matejec R., Harbach H.W., Budeker 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. — №2. — P. 113-121.
37. 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. — №4. — P. 378-381.
38. Capan L.M., Miller S.M., Turndorf H. Trauma: anesthesia and intensive care. — Philadelphia et al: Lippincott Co, 1991. — P. 685-707.
39. Послеоперационная боль / Под ред. Ф.М. Ферранте, Т.Р. ВейдБонкра.; пер с англ. — М.: Медицина, 1998. — С. 56-61.
40. Moore R.A., Smith R.F., McQuay H.J., Bullingham R.E.S. Sex and surgical stress // *Anaesthesia*. — 1980. — Vol. 36. — №3. — P. 263-267.
41. Horstmann S., Dose T., Lucae S. et al. Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action // *Psychoneuroendocrinology*. — 2009. — Vol. 34 (2). — P. 238-248.
42. Schmid D.A., Wichniak A., Uhr M. et al. Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, АСТН, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine // *Neuropsychopharmacology*. — 2006. — Vol. 31 (4). — P. 832-44.
43. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes / Edited by Peter M. Fayer and David Machin. — 2nd ed. — John Wiley & Sons Ltd. — 2009. — P. 77-130.

44. Rosenberg - Adamsen S., Kehlet H. et al. Postoperative sleep disturbances mechanisms and clinical implications // British Journal of Anaesthesia. — 1996. — Vol. 76. — P. 552-559.
45. Нормальная физиология человека / Под. ред. Б.И.Ткаченко. — М., «Медицина», 2005. — С. 836-855.
46. Schittcatte M., Dumont F., Machowski R. et al. Effect of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression // Neuropsychobiology. — 2002. — Vol. 46. — P. 197-201.
47. Руководство по интенсивной терапии / Под. ред. А.И.Трещинского, Ф.С.Глумчера. — Київ: Вища школа, 2004. — С. 367-368.

О.М.Строгуш, И.П.Шлапак. Антидепрессант миртазапин как составная часть периоперационной мультимодальной анальгезии в травматологии. Киев, Украина.

Ключевые слова: послеоперационное обезболивание, мультимодальная анальгезия, антидепрессанты, хирургическая стресс-реакция, миртазапин, бупренорфин, декскетопрофен, парацетамол, кеторолак, омнопон.

Цель исследования — изучение эффективности лечения послеоперационной боли у ортопедо-травматологических больных, оперированных на нижних конечностях, по методике превентивной мультимодальной анальгезии в периоперационном периоде с использованием антидепрессанта миртазапина в ее составе. Дизайн исследования — проспективное контролируемое. В исследовании приняли участие 20 больных, которые были распределены на две группы методом рандомизации. Установлено, что периоперационная превентивная мультимодальная анальгезия с использованием бупренорфина (для премедикации), миртазапина, декскетопрофена (дексалгина) и парацетамола на фоне интраоперационной спинномозговой анестезии бупивакаином в сочетании с лидокаином (основная группа) в большей степени уменьшает интенсивность послеоперационной боли в сравнении с традиционным обезболиванием кеторолаком и омнопоном в режиме «по требованию» («по показаниям») на фоне интраоперационной спинномозговой анестезии лидокаином (контрольная группа). Исследуемый вариант мультимодальной анальгезии в большей степени уменьшает эндокринно-метаболическую стресс-реакцию организма на травму и операцию на протяжении 24-48 часов после операции, восстанавливает нормальную концентрацию кортизола в течение этого периода. Миртазапин в составе мультимодальной анальгезии обусловил увеличение уровня седации после операции, длительности сна до и после операции, уменьшение побочных эффектов бупренорфина. Установлена существенная корреляционная связь между показателями нейротизма, тревожности и оценками пациентом интенсивности послеоперационной боли.

О.М.Strogush, I.P.Shlapak. Antidepressant mirtazapine as component of perioperative multimodal analgesia in orthopedics. Kyiv, Ukraine.

Key words: postoperative pain relief, multimodal analgesia, antidepressants, surgical stress response, mirtazapine, buprenorphine, dexketoprofen, paracetamol, ketorolac, omnopon.

The purpose of this study is to study the effectiveness of postoperative pain treatment in patients underwent lower extremities orthopedic surgery using the preventive multimodal analgesia in perioperative period with the antidepressant mirtazapine as its component. The study design is the prospective controlled ones. This study involved 20 patients, divided into 2 groups by randomization. It was established that the perioperative preventive multimodal analgesia with buprenorphine (for premedication), mirtazapine, dexketoprofen (dexalgin) and paracetamol against a background of intraoperative spinal anesthesia by bupivacaine in combination with lidocaine (main group) to a greater extent reduces the intensity of postoperative pain compared with traditional anesthesia with ketorolac and omnopon by the scheme "at request" against a background of intraoperative spinal anesthesia with lidocaine (control group). The investigated multimodal analgesia option to a greater extent reduces the body endocrine-metabolic stress response to trauma and surgery for 24-48 hours after surgery, and restores the normal cortisol concentration during this period. Mirtazapine in composition of multimodal analgesia caused the increase in sedation after surgery, the increase in sleep duration before and after surgical intervention, the decrease in the buprenorphine side effects, the improvement of life quality in the postoperative period. The essential correlation between the neuroticism and anxiety indices and the assessments of pain intensity by patient was noted.

Надійшла до редакції 11.01.2012 р.