

УДК 616.831+616.714]-001-036.11-009.621-085

КУЧИН Ю.Л.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ГІПЕРАЛГЕЗІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Резюме. В інтенсивній терапії тяжкої черепно-мозкової травми (ЧМТ) аналгоседація є важливою складовою. Метою дослідження було встановити, чи впливає постійна інфузія фентанілу при застосуванні аналгоседації у постраждалих із черепно-мозковою травмою на виникнення гіпералгезії. **Матеріали і методи.** В 11 пацієнтів було виконано 20 вимірювань механічного больового порогу монофіламентами фон Фрея. Одночасно з цим оцінювалась динаміка неврологічного статусу, показники стану серцево-судинної та дихальної системи, а також фіксувалась добова доза фентанілу. Для оцінки наявності та сили зв'язку між ознаками застосовували рангову кореляцію. **Результати та їх обговорення.** У 7 пацієнтів реакція на подразнення виникала лише при застосуванні сили тиску 100 та 180 г, у 8 пацієнтів була потрібна сила тиску 26 або 60 г. При оцінці кореляційного зв'язку з використанням коефіцієнта Спірмена було виявлено сильний зворотній зв'язок між добовою дозою фентанілу та силою тиску, що викликала подразнення ($r = -0,8, p < 0,05$). Таким чином, високі дози фентанілу асоціювалися зі зниженням больовим порогом, що, ймовірно, пов'язано з розвитком центральної гіпералгезії. **Висновки.** Використання високих доз фентанілу для аналгоседації у постраждалих із ЧМТ може призводити до розвитку гіпералгезії. Подальші дослідження потрібні для пошуку оптимальних комбінацій гіпнотиків та анальгетиків при аналгоседації для зменшення дози опіатів.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, аналгоседація, опіати, гіпералгезія.

Опіати є традиційними засобами лікування гострого болю середнього та тяжкого ступеня як у післяопераційному періоді, так і в постраждалих із травмою [1, 2]. Так само давно відомо, що пацієнти з приблизно однаковими пошкодженнями і навіть з однаковою суб'єктивною оцінкою болю потребують опіатів у різних дозах. Існує велика кількість факторів, які на це впливають (тип болю, психосоціальний стан, генетичні фактори тощо), але нерідко визначальним є виникнення толерантності до опіатів [3]. Аналгетична толерантність характеризується зниженням аналгетичного ефекту під час їх тривалого застосування та потребує постійного збільшення доз. Розвиток толерантності хоча й базується на «посиленому сприйнятті» болю, але може відбуватись і без явного переживання болю [4]. Включення механізмів опіатної толерантності не тільки призводить до зниження аналгетичної дії цих препаратів, але й до посилення самого відчуття болю, тобто до гіпералгезії [5, 6]. Це означає, що знижений аналгетичний ефект базується не тільки на зменшенні дії опіатів на антиноцицептивну систему, але й на безпосередній активації самої ноцицептивної системи [7]. Відповідно до теорії конкуруючих процесів, результуючий ефект опіоїдів буде визначатись взаємодією їх анти- та проноцицептивної дії. В

експериментальних дослідженнях після повторних застосувань фентанілу дозозалежне зниження больового порогу спостерігалось навіть після закінчення аналгетичної дії [8]. При застосуванні дози 80 мкг/кг цей ефект продовжувався протягом 1 дня, тоді як при збільшенні дози до 400 мкг/кг гіпералгезія була протягом 5 діб. В іншому дослідженні було показано збільшення болючості при експериментальному запаленні при застосуванні фентанілу з подальшим припиненням терапії [9]. Оскільки в обох випадках було продемонстровано зменшення гіпералгетичних ефектів при одночасному застосуванні кетаміну, було зроблено висновки про можливий зв'язок гіпералгезії з активацією NMDA-рецепторних систем [8, 9]. Це може пояснювати зниження аналгетичного ефекту від морфіну безпосередньо після припинення аналгезії фентанілом [10]. Інше дослідження підтвердило цей феномен у клінічних умовах: пацієнти,

Адреса для листування з автором:

Кучин Юрій Леонідович

E-mail: kuchyn2@gmail.com

© Кучин Ю.Л., 2015

© «Медицина невідкладних станів», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

які інтраопераційно отримували високі дози фентанілу, порівно з тими, кому призначалися низькі дози, отримують значно більше морфіну в післяопераційному періоді [11].

В інтенсивній терапії тяжкої черепно-мозкової травми аналгоседація є важливою складовою. До її задач належать забезпечення адекватного рівня анальгезії-анксіолізу-амнезії, зменшення метаболічної та гормональної стрес-відповіді, адаптація до штучної вентиляції легень, запобігання підвищенню внутрішньочерепного тиску, зменшення доз міорелаксантів, профілактика судом тощо [12]. Хоча чітких переваг та стандартів аналгоседації в міжнародних протоколах поки що надано не було [13], за даними публікацій, препаратами для аналгоседації є пропофол (у дозі 0,005–0,2 мг/кг/хв), сибазон (у дозі 5–20 мкг/кг/год), фентаніл (1,5–2,5 мкг/кг/годину) [14]. Практично у всіх випадках застосовується фентаніл (або інший опіатний анальгетик) у вигляді постійної інфузії.

Метою нашого дослідження було встановити, чи впливає інфузія фентанілу при застосуванні аналгоседації у постраждалих із черепно-мозковою травмою на виникнення стану гіпералгезії, що потенційно може потребувати постійного збільшення дози препарату, включаючи своєрідне патологічне коло.

Матеріали і методи

В 11 пацієнтів було виконано 20 вимірювань механічного больового порогу. Одночасно з цим оцінювалась динаміка неврологічного статусу, показники стану серцево-судинної та дихальної системи, а також фіксувалась добова доза фентанілу, яку отримали пацієнти. Перед визначенням порогу болю на 30 хвилин припиняли інфузію фентанілу. Для визначення механічного порогу болю використовували набір із 10 монофіламентів фон Фрея, каліброваних здійснювати тиск на шкіру зі зростаючою силою від 4 г (39,216 mN) до 300 г (2941,176 mN) (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, USA). Монофіламент притискали до поверхні шкіри під кутом 90°, доки останній не зігнеться, на 1–1,5 с. Монофіламенти використовували у зростаючому порядку. Між дослідженнями витримували інтервал в 10 с. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала рухову реакцію пацієнта. Больовий поріг вимірювали на поверхні ареоли грудних залоз на середині відстані між її зовнішнім краєм та соском. Для оцінки наявності та сили зв'язку між ознаками застосовували рангову кореляцію Спірмена (аналог регресійного аналізу). Статистично значимою різницю між показниками вважали при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Усі пацієнти, включені в дослідження, мали тяжку черепно-мозкову травму в структурі поєд-

Таблиця 1. Механічний больовий поріг пацієнтів із черепно-мозковою травмою, яким проводили аналгоседацію шляхом постійної інфузії фентанілу

№	Доза фентанілу, мкг/добу	Сила тиску, г
1	600	100
2	600	100
3	600	180
4	1200	60
5	1200	60
6	1200	60
7	1200	100
8	1800	100
9	2400	26
10	2400	26
11	2400	60
12	2400	180
13	2600	100
14	2800	60
15	3400	26
16	5400	8
17	5400	10
18	6000	8
19	6000	10
20	7200	8

наної травми. У всіх пацієнтів була порушена свідомість — кома з оцінкою за шкалою коми Глазго 7–11 балів. Всі пацієнти знаходились на контрольованій за тиском штучній вентиляції легень, на момент дослідження гемодинаміка була стабільною. Всім пацієнтам проводили аналгоседацію шляхом постійної інфузії фентанілу та фракційним введенням оксибутирату натрію. Доза фентанілу коливалась від 0,5 до 60 мкг/кг/год, що відповідало добовій дозі 600–7200 мкг.

Результати вимірювань механічного больового порогу наведені в табл. 1.

У 7 пацієнтів реакція на подразнення виникала лише при застосуванні сили тиску 100 та 180 г, у 8 пацієнтів була потрібна сила тиску 26 або 60 г. Це були пацієнти, які отримували невеликі та помірні дози фентанілу. У пацієнтів рухова реакція була вже на подразнення з силою, що відповідала тиску 8 або 10 г, що свідчило про знижений больовий поріг. У всіх випадках це були пацієнти, які отримували високі дози фентанілу. При оцінці кореляційного зв'язку з використанням коефіцієнта Спірмена було виявлено сильний зворотній зв'язок між добовою дозою фентанілу та силою тиску, що викликала подразнення ($r = -0,8$, $p < 0,05$). Таким чином, високі дози фентанілу асоціювалися зі зниженим больовим порогом, що,

ймовірно, пов'язано з розвитком центральної гіпералгезії.

Висновки

Використання високих доз фентанілу для аналгоседації у постраждалих із черепно-мозковою травмою може призводити до гіпералгезії. Подальші дослідження потрібні для пошуку оптимальних комбінацій гіпнотиків та анальгетиків при аналгоседації для зменшення дози опіатів.

Список літератури

1. Dahl J.B., Rosenburg J., Dirkes W.E., Morgensen T., Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia // *Brit. J. Anaesth.* — 1990. — Vol. 64. — P. 518-520.
2. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation // *Brit. J. Anaesth.* — 1997. — Vol. 70. — P. 606-617.
3. Freye E., Latach L. Toleranzentwicklung unter opioid-gabemolekulare mechanismen und klinische bedeutung // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* — 2003. — Vol. 38. — P. 14-26.
4. Kissin I., Bright C.A., Bradley Jr. E.L. Can inflammatory pain prevent the development of acute tolerance to alfentanil? // *Anesth. Analg.* — 2001. — Vol. 92. — P. 1296-300.
5. Guignard B., Bossard A.E., Coste C., Sessler D.I., Lebrault C., Alfonsi P. et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement // *Anesthesiology.* — 2000. — Vol. 93. — P. 409-417.

6. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia // *Anesthesiology.* — 2006. — Vol. 104. — P. 570-587.

7. Simonnet G., Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain // *Neuroreport.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1-7.

8. Celerier E., Rivat C., Jun Y., Laulin J.P., Larcher A., Reynier P. et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine // *Anesthesiology.* — 2000. — Vol. 92. — P. 465-72.

9. Rivat C., Laulin J.P., Corcuff J.B., Celerier E., Pain L., Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine // *Anesthesiology.* — 2002. — Vol. 96. — P. 381-391.

10. Laulin J.P., Maurette P., Corcuff J.B., Rivat C., Chauvin M., Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance // *Anesth. Analg.* — 2002. — Vol. 94. — P. 1263-9.

11. Chia Y.Y., Liu K., Wang J.J., Kuo M.C., Ho S.T. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance // *Can. J. Anaesth.* — 1999. — Vol. 46. — P. 872-877.

12. Joint commission on accreditation of Healthcare Organization // Pain standards 2001. <http://jcaho.org>

13. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition, Brain Trauma Foundation 2007, www.braintrauma.org

14. Малыш И.П. Анальгоседація як стратегія предупредження поліорганної недостаточності у постраждалих з тяжелою полутравмою // *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можасєва.* — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 27-31.

Отримано 09.01.15 ■

Кучин Ю.А.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев

ГИПЕРАЛГЕЗИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Резюме. В интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) аналгоседация является важной составляющей. Целью исследования было установить, влияет ли постоянная инфузия фентанила при применении аналгоседации у постраждавших с черепно-мозговой травмой на возникновение гипералгезии. **Материалы и методы.** У 11 пациентов было выполнено 20 измерений механического болевого порога монофиламентами фон Фрея. Одновременно с этим оценивалась динамика неврологического статуса, показатели состояния сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также фиксировалась суточная доза фентанила. Для оценки наличия и силы связи между признаками применяли ранговую корреляцию. **Результаты и их обсуждение.** У 7 пациентов реакция на раздражение возникла только при применении силы давления 100 и 180 г, у 8 пациентов требовалась сила давления 26 или 60 г. При оценке корреляционной связи с использованием коэффициента Спирмена была обнаружена сильная обратная связь между суточной дозой фентанила и силой давления, которая вызвала раздражение ($r = -0,8$, $p < 0,05$). Таким образом, высокие дозы фентанила ассоциировались с пониженным болевым порогом, что, вероятно, связано с развитием центральной гипералгезии. **Выводы.** Использование высоких доз фентанила для аналгоседации у постраждавших с ЧМТ может приводить к развитию гипералгезии. Дальнейшие исследования необходимы для поиска оптимальных комбинаций гипнотиков и анальгетиков при аналгоседации для уменьшения дозы опіатов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, аналгоседация, опіаты, гипералгезия.

Kuchyn I.L.

National Medical University named after O.O. Bohomolets,
Kyiv, Ukraine

HYPERALGESIA IN THE TREATMENT OF PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Summary. In the intensive care of severe traumatic brain injury (TBI), analgosedation is an important component. The objective of the study was to determine if continuous fentanyl infusion during analgosedation in patients with traumatic brain injury has an impact on the emergence of hyperalgesia. **Materials and Methods.** 20 measurements of mechanical pain threshold by von Frey monofilaments were carried out in 11 patients. Simultaneously, we have estimated dynamics of neurological status, indicators of the cardiovascular and respiratory systems, as well as fixed daily dose of fentanyl. To assess the presence and the strength of connection between the signs, we have used rank correlation. **Results and Their Discussion.** In 7 patients response to stimulation occurred only when we applied pressure forces 100 and 180 g, 8 patients required pressure force 26 or 60 g. When assessing the correlation using Spearman coefficient, we have found a strong inverse relationship between daily dose of fentanyl and pressure force that caused stimulation ($r = -0,8$, $p < 0.05$). Thus, high doses of fentanyl were associated with reduced pain threshold, which is probably associated with the development of central hyperalgesia. **Conclusions.** The use of high fentanyl doses for analgosedation in patients with TBI can lead to the development of hyperalgesia. Further studies are needed to find optimal combinations of analgesics and sedative drugs for analgosedation to reduce the dose of opiates.

Key words: traumatic brain injury, analgosedation, opiates, hyperalgesia.