

Дмитрієв Д.В., Волощук Н.І, Кобеляцький Ю.Ю.,
Таран І.В.

ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ДО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРАЛЬГЕЗІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Неадекватна аналгезія в ранньому післяопераційному періоді погіршує перебіг і прогноз цього періоду у дітей і збільшує рівень післяопераційних ускладнень та сприяє розвитку гіпералгезії. **Методи.** В дослідженні використано нелінійних щурів 50 мишей масою 20-25 г. Антифлогогенну дію препаратів вивчали на моделі карагенінового набряку у білих нелінійних мишей масою 20-25 г. В якості моделі гіперальгезії використовували карагеніновий набряк. Карагеніновий набряк відтворювали сублантарним введенням 0,05 мл 1% розчину карагеніну вправу задню кінцівку тварини. **Результати.** Комбіноване застосування парацетамолу та бупівакаїну, як і монотерпія цими препаратами проявляла помірно виражену антифлогогенну дію (АФА становила 25,3, 20,9 та 11,6%, відповідно), в той час як введення фентанілу – навпаки, супроводжувалось зростанням простагландинового набряку. Провідникова анестезія бупівакаїном разом з парацетамолом приводила до більш виразної аналгетичної дії, що підтверджувалось рівнем кортизолу крові. В 5-й групі (парацетамол з бупівакаїном) рівень кортизолу склав $102,8 \pm 8,1$ нг/мл, що в 2,5 рази менше ніж в 2-й групі (фентаніл) та 1,64 рази менше, ніж в 3-й групі (парацетамолу) ($p < 0,05$). **Висновки.** Комплексне вивчення реакцій больової поведінки, фізіологічних показників, і лабораторних стресових тестів показало, що застосування провідникової анестезії бупівакаїном разом з неопіїдним анальгетиком парацетамолом приводило до більш виразної аналгетичної дії.

Ключові слова: гіпералгезія, анальгезія, кортизол, карагенін.

ВСТУП

Проблема болю та аналгезії займає одне з центральних місць в сучасній медицині та є предметом широкомасштабного мультидисциплінарного дослідження. Лікування болю, зокрема в післяопераційному періоді, традиційно включає опіїдні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби. Ефективність їх застосування часто обмежується розвитком класо-специфічних побічних реакцій, тому проблема пошуку нових підходів в корекції гіперальгезії залишається актуальною. Серед основних причин неадекватної аналгезії в післяопераційному періоді у дітей є: відсутність загальноновизнаних і простих методів оцінки важкості больового синдрому в педіатрії; використання переважно наркотичних анальгетиків; немож-

ливість або обмеження використання ефективних сучасних методів післяопераційної аналгезії та переконання частини лікарів, що такі діти є менш чутливими до болю [1, 3].

Неадекватна аналгезія в ранньому післяопераційному періоді погіршує перебіг і прогноз цього періоду у дітей і збільшує рівень післяопераційних ускладнень та сприяє розвитку гіпералгезії. Гіпералгезія – це стан підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіїдними анальгетиками [7,9]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку та асоціюється із збільшенням інтенсивності болю, та відповідно, розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності

до опіоїдів та потребою у підвищенні доз [3,5,8].

МЕТА

Експериментальне порівняння антифлогогенної та антиноцицептивної дії препаратів різних фармакологічних груп (опіоїдних та неопіоїдних анальгетиків, місцевих анестетиків) та їх комбінацій в лікуванні гіпералгезії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідженні використано 50 нелінійних мишей масою 20-25 г. Антифлогогенну дію препаратів вивчали на моделі карагенінового набряку у білих нелінійних мишей масою 20-25 г. В якості моделі гіперальгезії використовували карагеніновий набряк (0,1 мл 1% р-н). Карагеніновий набряк відтворювали сублантарним введенням 0,05 мл 1% розчину карагеніну (Sigma, USA) в праву задню кінцівку тварини [Стефанов О.В., 2001]. Спостереження за розвитком простагландинового набряку у тварин обох статей проводили на 3-й годині (піку розвитку) після введення флогогену.

Тварини були поділені на 5 груп: I – карагеніновий набряк без лікування (контроль), тваринам II та III групи в/оч вводили, відповідно, фентаніл (5 мг/кг) [10] та парацетамол (250 мг/кг) [11, 12, 13], тваринам IV групи вводили бупівакаїн (25 мг/кг, 1-2 мл) в периневральний простір [11, 12 13], тваринам V групи – комбінацію бупівакаїну та парацетамолу.

Оцінювали антифлогогенну (АФА) та анальгетичну активності (АА) на моделі електричного подразнення. В якості біохімічних показників стресової реакції, в тому числі і больової, визначали ступінь гіперглікемії (глюкозооксидазним методом), а також вміст кортикостерону (імуноферментним методом).

Для проведення експеримента була напрацьована техніка проведення футлярної анестезії нижньої кінцівки у щурів

бупівакаїном. Для цього нижню кінцівку тварини розміщують у витягнутому положенні за віссю. Після обробки шкіри антисептиком (70% спирт), довгою голкою проходять по передньо-латеральній поверхні крізь м'які тканини паралельно стегновій кістці до верхньої її третини, поступово вводячи розчин анестетика.

Досягнувши топографічної точки на межі верхньої та середньої третини стегна, вводиться решта розчину анестетика. Через 2-3 хвилини настає знечуження нижньої кінцівки щура (рис.1).

Через 3 години тварин виводили з дослідження (з обов'язковим виконанням існуючих методичних прийомів). На рівні тазостегнових суглобів ампутували набряклі і ненабряклі задні кінцівки.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ імені М.І.Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA). Оцінювали та визначали середні значення, стандартні відхи-



Рис.1. Топографічна точка введення анестетика.

лення та похибки середнього. Вірогідність різниць значень між кількісними величинами в разі відповідності розподілів нормальному визначали критеріями Ст'юдента та Фішера. Вірогідними вважались відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Комбіноване застосування парацетамолу та бупівакаїну, як і монотерпія цими препаратами, проявляло помірно виражену антифлогогенну дію (АФА становила 25,3, 20,9 та 11,6%, відповідно), що тоді як введення фентанілу – навпаки, супроводжувалось зростанням простагландинового набряку.

Водночас анальгетична активність досліджуваної комбінації виявилась більш ефективною, ніж самостійне введення анестетика та неопіоїдного анальгетика, і за показником АА статистично не відрізнялась від опіоїдного агоніста. Результати фармакологічних досліджень корелювали із біохімічними показниками (підвищенням вмісту в крові глюкози та кортикостерону).

Дослідження динаміки рівня глюкози та кортизолу в крові у щурів різних груп дещо відрізнялася: виявлено вірогідне підвищення середніх значень кортизолу крові в 2,7 рази (група – карагенін), в 2,64 рази в (група – фентаніл), 1,94 рази в (група

– парацетамол), в 1,28 рази в (група – бупівакаїн) в порівнянні з інтактними тваринами. Слід зазначити, що в групі бупівакаїн в комбінації з парацетомолом відмічався незначний ріст рівню кортизолу, лише на 10,9 % вище рівня інтактних тварин. Комбіноване застосування провідникової анестезії бупівакаїном разом з неопіоїдним анальгетиком парацетамолом приводило до більш виразної анальгетичної дії, що підтверджувалось рівнем кортизолу крові. Наприклад, в 5-й групі (парацетамол з бупівакаїном) рівень кортизолу склав $102,8 \pm 8,1$ нг/мл, що в 2,5 рази менше ніж в 2-й групі (фентаніл), та 1,64 рази менше ніж в 3-й групі (парацетамолу) ($p < 0,05$).

Таким чином, комбіноване застосування провідникової анестезії бупівакаїном разом з неопіоїдним анальгетиком парацетамолом ґрунтується на можливості впливу на різні механізми виникнення болю: як на центральний (наркотичні анальгетики), так і на периферичний механізм [9]. Проведення мультимодальної анальгезії дозволяє значно знизити потребу в опіоїдах, а їх комбінування може відновити анальгетичний потенціал останніх. Різні механізми дії даних препаратів дозволяють призначати їх у комбінації і в малих дозуваннях з метою досягнення значного анальгетичного ефекту. Комбіноване застосування про-

Таблиця 1. Антифлогогенна активність досліджуваних сполук у мишей на моделі карагенінового набряку, $M \pm m$, $n = 10$

Групи тварин	Маса здорової кінцівки, мг	Маса набряклої кінцівки, мг	Приріст маси, %	Антинабрякова активність, %
Контроль	955,0 \pm 33,7	1510,0 \pm 70,2	1,581	0
Фентаніл	654,4 \pm 11,6	1120,2 \pm 21,5	1,712	0,16
Парацетамол	572,2 \pm 12,8	950,2 \pm 14,6	1,66	0,318
Бупівакаїн	515,2 \pm 10,3	801,2 \pm 17,1	1,555	0,3
Парацетамол + бупівакаїн	545,0 \pm 16,4	685,7 \pm 18,4	1,258	0,746

Примітка. Знаком * позначено статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності відносно контролю.

- статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності відносно фентанілу. & - статистично вірогідні ($p < 0,05$)

відмінності відносно парацетамолу

Таблиця 2. Показники лабораторних стрес-тестів у щурів на тлі введення досліджуваних препаратів $M \pm m$, $n = 10$

Групи тварин	Вміст глюкози, ммоль/л	Рівень кортизолу, нг/мл
Інтактні	7,45 ± 0,18	94,2 ± 4,25
Карагенін (без лікування)	5,21 ± 2,31*	257,2 ± 7,95*
Фентаніл	6,56 ± 1,18	256,4 ± 4,04*
Парацетамол	6,12 ± 2,01	194,3 ± 11,3*
Бупівакаїн	5,82 ± 1,32	121,3 ± 6,54*⌘
Парацетамол + бупівакаїн	5,53 ± 1,54	102,8 ± 8,1⌘

Примітка. * - статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності відносно інтактних тварин; ⌘ - статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності відносно контролю без лікування

відникової анестезії бупівакаїном разом з неопіїдним анальгетиком парацетамолом є ефективним шляхом для лікування гіперальгезії, що підтверджується результатами комплексного дослідження больової поведінки та лабораторних стресових тестів.

ВИСНОВКИ

1. Комбіноване застосування парацетамолу та бупівакаїну, як і монотерпія цими препаратами проявляла помірно виражену антифлогогенну дію (АФА становила 25,3, 20,9 та 11,6%, відповідно), тоді як введення фентанілу – навпаки, супроводжувалось зростанням простагландинового набряку.
2. Комплексне вивчення реакцій больової поведінки, фізіологічних показників, і лабораторних стресових тестів показало, що застосування провідникової анестезії бупівакаїном разом з неопіо-

їдним анальгетиком парацетамолом приводило до більш виразної анальгетичної дії, що підтверджувалось рівнем кортизолу крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айзенберг В.Л., Ульрих Г.Э., Цыпин Л.Е., Заболотский Д.В. (2012) Региональная анестезия в педиатрии. Синтез Бук: 304с.
2. Кучин Ю.Л., Глумчер Ф.С., Белка К.Ю. Опіод-індукована гіперальгезія під час анальгоседації у пацієнтів з черепно-мозковою травмою/ Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.- 2012.-№1Д.-С. 254-257.
3. Кучин Ю.Л. Стрес-індукована гіперальгезія у пацієнтів з множинною травмою/ Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.- 2013.-№2 (Д).-С. 262-266.
4. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia. *Anesthesiology* 2006; 104: 570-87.
5. Celerier, E., Gonzalez, J.R., Maldonado, R., et al., Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology*, 2006. 104(3): p. 546-55.
6. Wilder-Smith, O.H. Arendt-Nielsen, L., importance and relevance. *Anesthesiology*, 2006. 104(3): p. 601-7.
7. Lavand'homme, P., De Kock, M. Waterloos, H., Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*, 2005. 103(4): p. 813-20.
8. Kopert, W. (2007). The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, 21(1), 65-83.
9. Lee, M., Silverman, S., Hansen, H., Patel, V., & Manchikanti, L. (2011). A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*, 14(2), 145-161.
10. Unal M, Gursoy S, Altun A, Duger C, Kol IO, Kaygusuz K, Bagcivan I, Mimaroglu E. Ineffective doses of dexmedetomidine potentiates the antinociception induced by morphine and fentanyl in acute pain model. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013;17(5):417-22.
11. Bi Y, Wang B, Yin Z, Zhang G, Chen H, Wang M. Effects of stellate ganglion block on AMP-activated protein kinase and astrocyte in hippocampal neurons in postoperative aged rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014. 22;94(28):2222-6.
12. Erdivanli B, Altun M, Sezen OK, Colakoplu SA. Antinociceptive, analgesic and pathohistological effects of intrathecal dexmedetomidine and bupivacaine in rats. *Braz J Anesthesiol*. 2013;63(2):183-7.
13. Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Piechal A, Pyrzanowska J, Wawer A, Widy-Tyszkiewicz E. Paracetamol impairs the profile of amino acids in the rat brain. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(1):95-102.

ДМИТРИЕВ Д.В., ВОЛОЩУК Н.И., КОБЕЛЯЦКИЙ Ю.Ю., ТАРАН И.В.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАЛГЕЗИИ

Неадекватная аналгезия в раннем послеоперационном периоде ухудшает течение и прогноз этого периода у детей и увеличивает уровень послеоперационных осложнений и способствует развитию гипералгезии. **Методы.** В исследовании использовано 50 нелинейных мышей массой 20-25 г. Антифлогогенное действие препаратов изучали на модели карагенинового отёка у белых нелинейных мышей массой 20-25 г. В качестве модели гипералгезии использовали карагениновый отёк. Карагениновый отёк воссоздавали путём сублантарного введения 0,05 мл 1% раствора карагенина в правую заднюю конечность животного. **Результаты.** Комбинированное использование парацетамола и бупивакаина, как и монотерапия этими препаратами проявляла умеренно выраженное антифлогогенное действие (АФА составляла 25,3, 20,9 и 11,6% соответственно), в то время как введение фентанила – наоборот, сопровождалось возрастанием простагландинового отёка. Проводниковая анестезия бупивакаином вместе с парацетамолом приводила к более выразительному анальгетическому действию, что подтверждалось уровнем кортизола крови. В 5-ой группе (парацетамол с бупивакаином) уровень кортизола составил $102,8 \pm 8,1$ нг/мл, что в 2,5 раза меньше чем во 2-ой группе (фентанил) и в 1,64 раза меньше чем в 3-ей группе (парацетамол) ($p < 0,05$). **Выводы.** Комплексное изучение реакций болевого поведения, физиологических показателей и лабораторных стрессовых тестов показало, что использование проводниковой анестезии бупивакаином вместе с неопиоидным анальгетиком парацетамолом приводило к более выразительному анальгетическому действию.

Ключевые слова: гипералгезия, аналгезия, кортизол, карагенин.

DMYTRIIEVD.V., VOLOSHUKN.I., KOBELATSKYY.Y., TARANI.V.
EXPERIMENTAL SUBSTANTATION OF MULTIMODAL ANALGESIA
FOR HYPERALGESIA TREATMENT

An inadequate analgesia in the early postoperative period impairs the flow and the forecast of this period in children and increases the level of postoperative complications and contribute the development of hyperalgesia. **Methods.** The study was used 50 nonlinear mice which weigh 20-25 g. Antiflogogenic effect of drugs was studied on the model of carageenin edema in white nonlinear mice which weigh 20-25 g. The carageenin edema was used as model of hyperalgesia. The carageenin edema was modeled by sublanter injection of the 0,05 ml 1% carageenin solution in the right hind limb of the animal. **Results.** Combined use of paracetamol and bupivacaine, as well as monotherapy with this drugs, showed moderately expressed antiflogogenic effect (AFE amounted to 25,3, 20,9 and 11,6 % respectively), while injection of fentanyl was conversely accompanied by increase of the prostaglandin edema. The conduction anesthesia with bupivacaine along with paracetamol lead to more expressed analgesic effect, which was confirmed by cortisol level. In 5th group (paracetamol with bupivacaine) cortisol level was $102,8 \pm 8,1$ ng/ml, which 2,5 times lower than in the 2nd (fentanyl) and 1,64 times less than in the 3rd one (paracetamol) ($p < 0,05$). **Conclusion.** The comprehensive study of the pain behavior reactions, physiological indicators, and laboratory stress tests showed that using of conduction anesthesia with bupivacaine combined with non-opioid analgesic paracetamol lead to more expressive analgesic effect.

Keywords: hyperalgesia, analgesia, cortisol, carageenin.