

Дмитрієв Д.В.

ОПІОЇД-ІНДУКОВАНА ГІПЕРАЛГЕЗІЯ ПІД ЧАС ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Мета дослідження – встановити, чи впливає застосування в ранній післяопераційний період інфузії розчину фентанілу на виникнення гіпералгезії у дітей з онкологічною патологією.

Матеріал та методи. У 14 дітей (середній вік – $(7,4 \pm 2,4)$ року), прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини, яким проводили знеболювання в ранній післяопераційний період шляхом постійної інфузії розчину фентанілу, визначали механічний больовий поріг з використанням стандартизованих монофіламентів.

Результати. У 8 пацієнтів реакція на подразнення виникала лише при застосуванні сили тиску 100 та 180 г, у решти була потрібна сила тиску 26 або 60 г. Це були пацієнти, які отримували дози фентанілу від 600 до 2400 мкг/добу. У 6 пацієнтів рухова реакція виникала вже на подразнення силою 8 чи 10 г, оцінка за шкалою Behavioral Pain Scale становила у середньому $(4,6 \pm 0,4)$ бала, що свідчило про знижений больовий поріг у хворих, які отримували дози фентанілу від 2800 до 6200 мкг/добу.

Висновок. Використання високих доз фентанілу для знеболювання в ранній післяопераційний період у дітей може призводити до гіпералгезії.

Ключові слова: пухлини черевної порожнини, знеболювання, гіпералгезія.

Біль, який відчуває дитина в ранній післяопераційний період, змінює розвиток системи ноцицепції і призводить до незворотних функціональних і структурних змін у ЦНС, що змінює «програму» відповіді на біль у майбутньому [1].

До основних причин неадекватної аналгезії в післяопераційний період у дітей належать: відсутність загальноновизнаних і простих методів оцінки тяжкості больового синдрому в педіатрії; використання переважно наркотичних анальгетиків; неможливість або обмеження використання ефективних сучасних методів післяопераційної аналгезії та думка частини лікарів, що діти є менш чутливими до болю [1, 3]. Неадекватна аналгезія в ранній післяопераційний період погіршує перебіг та прогноз цього періоду у дітей, збільшує рівень післяопераційних ускладнень і призводить до розвитку гіпералгезії.

© Дмитрієв Д.В., 2014

Гіпералгезія – це стан підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними анальгетиками [7, 9]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку, асоціюється зі збільшенням інтенсивності болю, розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, виникненням толерантності до опіоїдів, потребою у підвищенні доз анальгетиків [3, 5, 8].

Для діагностики гіпералгезії визначають больовий поріг за допомогою монофіламентів фон Фрея в зоні післяопераційної рани, використовуючи монофіламенти у зростаючому порядку до найменшої сили тиску, що сприймається досліджуваним як больове відчуття [4, 6].

У терапії раннього післяопераційного синдрому у дітей використання постійної інфузії розчину фентанілу є необхідним для

забезпечення адекватного рівня знеболювання, зменшення післяопераційного стресу та адаптації до штучної вентиляції легень (ШВЛ). У ранній післяопераційний період застосовують переважно фентаніл (або інший опіатний анальгетик) у вигляді постійної інфузії з постійною швидкістю.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановити, чи впливає застосування в ранній післяопераційний період інфузії розчину фентанілу на виникнення гіпералгезії у дітей з онкологічною патологією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У 14 дітей, прооперованих с приводу пухлин черевної порожнини (середній вік – $(7,4 \pm 2,4)$ року), у ранній післяопераційний період було виконано 20 вимірювань механічного больового порогу.

Оцінювали динаміку неврологічного статусу, показники гемодинаміки та дихальної системи. Фіксували добову дозу фентанілу.

Усім пацієнтам проводили респіраторну підтримку апаратом “Намілтон С2” – режим ASV за параметрами (FiO_2 – 30%, PEEP – 2 см вод. ст., PIP – 15–20 см вод. ст.). На момент дослідження гемодинаміка була стабільною. Всім хворим в післяопераційний період проводили знеболювання шляхом постійної інфузії фентанілу. Доза фентанілу становила від 3 до 40 мкг/кг маси тіла на годину, у середньому за добу – $(14,4 \pm 3,2)$ мкг/кг маси тіла на годину (відповідає добовій дозі 600–7200 мкг/добу).

Перед визначенням порогу болю інфузію фентанілу припиняли на 60 хв, що цілком достатньо для закінчення дії препарату. Для визначення механічного порогу болю використовували набір з 10 монофіламентів фон Фрея (VFMs), каліброваних для здійснення тиску 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, США). Монофіламент притискали до поверхні шкіри під кутом 90° доки останній не зігнеться, впродовж 1,0–1,5 с.

Монофіламенти використовували у зростаючому порядку. Інтервал між дослідженнями – 10 с. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала больову реакцію у пацієнта (4 бали або більше за поведінковою шкалою оцінки болю (Behavioral Pain Scale (BPS), табл. 1). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо післяопераційної рани.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA). Для оцінки наявності та сили зв'язку між ознаками застосовували рангову кореляцію Спірмена

Таблиця 1. Behavioral Pain Scale

Показник	Характеристика	Бали
Вираз обличчя	Посмішка	0
	Спокій	1
	Гримаса	2
Плач	Сміх	0
	Спокій	1
	Хнюкання	2
	Невгамовний крик	3
Рухи	Звичні	0
	Без напруження	1
	Періодичне збудження	2
	Постійне збудження за участю обох кінцівок	3

Примітка. Оцінки трьох показників підсумовують. Мінімальна кількість балів – 0, максимальна – 8 балів. Про біль свідчить оцінка 3 бали та більше. Вірогідність – 95 %.

(аналог регресійного аналізу). Статистично значущою вважали відмінність між показниками при ймовірності справедливості нульової гіпотези менше ніж 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати вимірювань механічного больового порогу наведено в табл. 2.

У 8 пацієнтів реакція на подразнення виникала лише при застосуванні сили тиску 100 та 180 г, у 6 – була потрібна сила тиску 26 або 60 грам. Це були пацієнти, які отримували дози фентанілу від 600 до 2400 мкг/добу (із перерахунку 10–15 мкг /кг маси тіла на добу). У 6 пацієнтів рухова реакція виникала вже на подразнення з силою силою 8 чи 10 г, оцінка за шкалою Behavioral Pain Scale становила у

Таблиця 2. Механічний больовий поріг дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини, в ранній післяопераційний період

№	Добова доза фентанілу, мкг/добу	Сила тиску, г
1	600	100
2	600	180
3	600	180
4	900	100
5	900	180
6	900	100
7	1200	60
8	1200	60
9	1200	26
10	1200	26
11	1800	26
12	1800	60
13	2400	26
14	2400	26
15	2800	10
16	3200	10
17	3200	8
18	5400	10
19	6000	8
20	6200	6

середньому ($4,6 \pm 0,4$) бала, що свідчило про знижений больовий поріг у хворих, які отримували дози фентанілу від 2800 до 6200 мкг/добу (із перерахунку 30 мкг /кг маси тіла на добу).

При оцінці кореляційного зв'язку з використанням коефіцієнта Спірмена було виявлено сильний зворотній зв'язок між добовою дозою фентанілу та силою тиску, яка спричиняла подразнення ($r = -0,74$, $p < 0,05$).

Таким чином, високі дози фентанілу асоціювалися зі зниженим больовим порогом, що, ймовірно, пов'язано з розвитком центральної гіпералгезії.

ВИСНОВКИ

1. Використання високих доз фентанілу (2800–6200 мкг/добу) для знеболювання в ранній післяопераційний період у дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини, може призводити до гіпералгезії.
2. Необхідні подальші дослідження для оптимізації та вибору схем адекватного методу знеболювання у дітей з використанням опіатних анальгетиків та знеболювальних препаратів інших груп.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айзенберг В.Л., Ульрих Г.Э., Цыпин Л.Е., Заболотский Д.В. (2012) Региональная анестезия в педиатрии. Синтез Бук, 304 с.
2. Кучин Ю.Л., Глумчер Ф.С., Белка К.Ю. (2012) Опіод-індукована гіпералгезія під час анальгоседації у пацієнтів з черепно-мозковою травмою. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, №10, с. 254-257.
3. Кучин Ю.Л. (2013) Стрес-індукована гіпералгезія у пацієнтів з множинною травмою. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, №2 д, с. 262-266.
4. Angst M.S., Clark J.D. (2006) Opioid-induced hyperalgesia. *Anesthesiology*; 104: 570-587.
5. Celerier E., Gonzalez J.R., Maldonado R., et al. (2006) Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology*; 104(3): 546-555.

6. Wilder-Smith O.H., Arendt-Nielsen L. (2006) Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology*; 104(3): 601-607.
7. Lavand'homme P., De Kock M., Waterloos H. (2005) Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*; 103(4): 813-820.
8. Kopert W. (2007). The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Practice & Research. Clin Anaesthesiology*; 21(1): 65-83.
9. Lee M., Silverman S., Hansen H., et al. (2011). A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*; 14(2): 145-161.

Дмитриев Д.В.

ОПИОИД-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРАЛГЕЗИЯ ВО ВРЕМЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И.Пирогова

Цель исследования – установить, влияет ли применение в ранний послеоперационный период инфузии раствора фентанила на возникновение гипералгезии у детей с онкологической патологией.

Материал и методы. У 14 детей (средний возраст – $(7,4 \pm 2,4)$ года), прооперированных по поводу опухолей брюшной полости, которым проводили обезболивание путем постоянной инфузии раствора фентанила в ранний послеоперационный период, определяли механический болевой порог с использованием стандартизированных монофиламентов.

Результаты. У 8 пациентов реакция на раздражение возникала только при использовании силы давления 100 и 180 г, у остальных была необходима сила давления 26 или 60 г. Это были пациенты, которые получали дозы фентанила от 600 до 2400 мкг/сут. У 6 пациентов реакция возникала уже на раздражение силой 8 или 10 г, оценка по шкале Behavioral Pain Scale составила в среднем $(4,6 \pm 0,4)$ балла, что свидетельствовало о сниженном болевом пороге у больных, которые получали дозы фентанила от 2800 до 6200 мкг/сут.

Вывод. Использование высоких доз фентанила для обезболивания в ранний послеоперационный период у детей может привести к гипералгезии.

Ключевые слова: опухоли брюшной полости, обезболивание, гипералгезия.

Dmitriev D.V.

OPIOID-INDUCED HYPERALGESIA DURING POSTOPERATIVE ANALGESIA IN CHILDREN WITH ONCOLOGY PATHOLOGY

M.I.Pyrogov Vynitsya National Medical University

Objective – to determine the effect of infusion of fentanyl in early postoperative period on occurrence of the state of hyperalgesia in children with cancer pathology.

Material and methods. The mechanical threshold was determined by using standardized monofilaments in 14 children (average age – $(7,4 \pm 2,4)$ year) operated for tumors of abdominal cavity, who received analgesia by continuous infusion of fentanyl in early postoperative period, is studied.

Results. In 8 patients the reaction on irritation occurred only by using pressure force of 100 and 180 g, in 6 – force of 26 or 60 g. These were in patients who received the dose of fentanyl 600–2400 mcg/day. In 6 patients the reaction on irritation occurred on the force of 8 or 10 g and appraisal on Behavioral Pain Scale was $(4,6 \pm 0,4)$ points, which indicate the decrease of pain threshold in patients, who received the dose of fentanyl 2600–6200 mcg/day.

Conclusion. The use of high dose of fentanyl for analgesia in early postoperative period in children can lead the hyperalgesia.

Key words: tumors of abdominal cavity, analgesia, hyperalgesia.