

С.О.Солярик, Ф.С.Глумчер, Ю.Л.Кучин

## ВПЛИВ КОНТРОЛЬОВАНОЇ ПАЦІЄНТОМ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ НА ЗАПАЛЬНУ РЕАКЦІЮ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ*

Вивчено вплив контрольованої пацієнтом епідуральної анальгезії (КПЕА) на плазмові рівні цитокінів порівняно з періодичним внутрішньом'язовим введенням наркотичних анальгетиків. До дослідження ввійшли 23 пацієнти з такими діагнозами: асептичний некроз голівки стегнової кістки – 4 хворих, перелом шийки стегнової кістки – 12, коксартроз – 6 хворих, яким було заплановано тотальне ендопротезування тазостегнового суглоба. Методом випадкового вибору залежно від техніки післяопераційного знеболювання пацієнти були розподілені на дві групи: 10 пацієнтам у післяопераційний період проводили стандартне знеболювання внутрішньом'язовим введенням наркотичних анальгетиків (фентаніл 0,005 – 2,0 внутрішньом'язово 3–5 разів на добу на вимогу), у 13 – використали КПЕА. Згідно з отриманими результатами у пацієнтів, у яких застосовували КПЕА, спостерігали значно менш виражене збільшення рівнів цитокінів у плазмі в післяопераційний період порівняно зі стандартним знеболюванням. Крім того, використання КПЕА більш ефективно, ніж системне введення наркотичних анальгетиків, контролює больовий синдром і запальну відповідь у післяопераційний період.

*Ключові слова:* больовий синдром, контрольована пацієнтом епідуральна анальгезія, наркотичні анальгетики, післяопераційний період

Хірургічна травма, як і інші пошкодження, призводить до розвитку запальної відповіді, яка в деяких випадках може перевищувати за інтенсивністю саму травму, а також значно впливає на перебіг післяопераційного періоду, частоту ускладнень та наслідки лікування хірургічних хворих. Установлено, що хірургічні втручання супроводжуються вираженим зростанням плазмових концентрацій прозапальних цитокінів, причому рівень зростання сильно корелює з травматичністю оперативного втручання [1].

Цитокіни, такі як інтерлейкін (ІЛ)-6 та ІЛ-8, які вивільнюються при запальній відповіді, призводять до тривалого стану гіпералгезії [2, 3]. Ці прозапальні цитокіни можуть модулювати біль шляхом зміни передачі аферентного больового сигналу за допомогою цитокін-індукованого вивільнення різних нейроактивних субстанцій, таких як оксид азоту, вільноокисні радикали та збуджуючі амінокислоти. Під час запальної відповіді також зростає вивільнення протизапальних цитокінів. Вивільнення антагоніста рецепторів ІЛ-1 $\beta$  (ІЛ-1АР), який діє як функціональний антагоніст, зменшує запалення після травми [4].

Тотальне ендопротезування кульшового суглоба є одним з найбільш травматичних ортопедичних втручань, тому адекватний контроль рівня болю в післяопераційному періоді є не лише необхідним з точки зору комфорту пацієнта, а й незмінною складовою

успішного лікування цих пацієнтів у післяопераційному періоді. Контрольована пацієнтом епідуральна анальгезія (КПЕА) є однією з найбільш ефективних технік післяопераційного знеболювання [5–8].

**Мета дослідження** – вивчити вплив контрольованої пацієнтом епідуральної анальгезії на плазмові рівні цитокінів порівняно з періодичним внутрішньом'язовим введенням наркотичних анальгетиків.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили методом випадково відібраних груп у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Київської клінічної міської лікарні №4.

У дослідження ввійшли 23 пацієнти з такими діагнозами: асептичний некроз голівки стегнової кістки – 4 хворих, перелом шийки стегнової кістки – 12, коксартроз – 6 хворих, яким було заплановано тотальне ендопротезування кульшового суглоба. Методом випадкового вибору залежно від техніки післяопераційного знеболювання пацієнти були розподілені на дві групи: 10 пацієнтам у післяопераційному періоді проводили стандартну знеболювальну терапію (фентаніл 0,005% у дозі 2,0 мкг/кг/год внутрішньом'язово 3–5 разів на добу на вимогу), 13 – застосовували КПЕА (в епідуральний простір вводили суміш розчинів: бупівакаїн 0,125% –

80 мл, фентаніл 0,005% – 2,0), болюсна доза становила 6 мл зі швидкістю 100 мл/год з локаут-інтервалом 40 хв. Введення в епідуральний простір розчину для знеболювання проводили за допомогою інфузійної помпи АІТЕС-14S виробництва компанії Viltechmeda.

Плазмові концентрації ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1β і тумор-некротичного фактора α (TNF-α) визначали твердофазним методом імуоферментного аналізу з використанням тест-системи «PROCON» (Санкт-Петербург, Росія) безпосередньо перед оперативним втручанням, у 1-шу та на 2-гу добу після операції.

Зважаючи на невелику кількість спостережень та значні внутрішньогрупові коливання результатів, при статистичній обробці застосовано непараметричні критерії оцінки. Дані наведено у вигляді медіани та квадратильного розмаху. Вірогідність відмінностей між

Таблиця 1. Основні показники пацієнтів

Показник	Стандартне знеболювання	КПЕА	p
Середній вік	71,1±3,153	65,08±2,992	0,225
Стать	Чоловіки	6	
	Жінки	7	
Анестезіологічний ризик ASA	3,1±0,276	2,615±0,289	0,225
Оцінка за АРАСН II	9,4±0,686	9,385±0,951	0,754

Таблиця 2. Динаміка плазмових концентрацій цитокінів, пкг/мл

Показник	Стандартне знеболювання			КПЕА		
	До операції	Через 48 год	Через 24 год	До операції	Через 24 год	Через 48 год
ІЛ-6	9,4 [3,6–14,0]	84,62 [25,0–141,0]	28,1 [12,0–48,0]	9,0 [4,6–11]	24,2* [16,0–28,0]	11,2* [8,0–15,0]
ІЛ-8	25,3 [18,0–30,0]	129,0 [36,0–212,0]	56,4 [29,0–80,0]	24,5 [14,0–28,0]	42,2* [33,0–48,0]	36,8 [19,0–36,0]
TNF-α	43,7 [40,0–50,0]	64,4 [43,0–85,0]	53,1 [42,0–57,0]	43,8 [34,0–51,0]	45,5* [40,0–48,0]	40,8* [32,0–49,0]
ІЛ-1β	24,3 [9,5–37,5]	43,9 [36,0–53,0]	20,9 [7,0–33,0]	24,5 [11–30]	26,0* [10,9–29,0]	25,8 [6,2–49,0]

Примітка: \* p<0,05 порівняно з групою стандартного знеболювання.

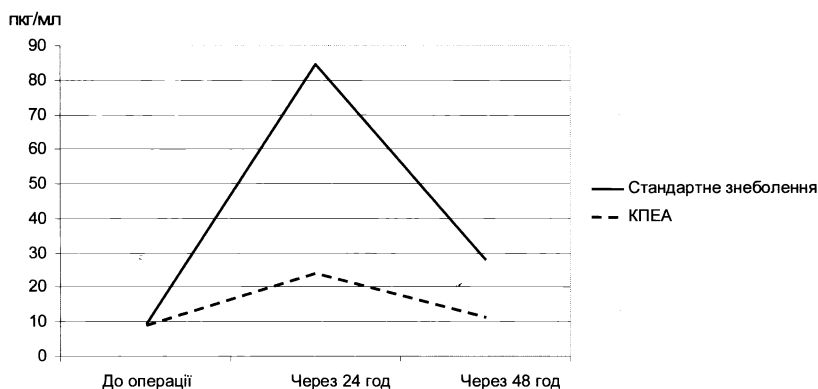


Рис. 1. Динаміка плазмових концентрацій ІЛ-6

групами оцінювали за допомогою критерія Манна—Уїтні. Результат вважали статистично значущим при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Основні показники пацієнтів обох груп наведено в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, не було значущих відмінностей між групами за демографічними показниками, ступенем анестезіологічного ризику та загальною тяжкістю стану.

Результати вимірювання рівня плазмових цитокінів наведено в табл. 2.

На рис. 1-4 наведено динаміку цитокінів у групах зростання в першу добу після операції рівня ІЛ-6 відповідало ступеню травми тканин під час операції. Крім того, ІЛ-6 може індукувати периферичну і центральну сенситизацію до больового стимулу, що призводить до гіпералгезії [9], причому не останню роль у цьому відіграє симпатична нервова система. В нашому дослідженні спостерігали достовірну різницю у плазмовій концентрації ІЛ-6: у 1-шу післяопераційну добу і навіть через 48 год після оперативного втручання рівень цього цитокіну залишався високим у групі стандартного знеболювання, тоді як у групі КПЕА його вміст знижувався до передопераційного. Хемокін ІЛ-8

потенційно сприяє транспортуванню нейтрофілів та моноцитів до вогнища запалення, підтримуючи запальний процес [10]. Його розглядають як перший ендогенний медіатор, який спричиняє гіпералгезію і пов'язаний з активацією симпатичної нервової системи, а його експресія та активація збігаються у часі з циркуляцією ІЛ-6 [11]. ІЛ-8 виділяється активованими макрофагами та ендотеліальними клітинами і може бути гуморальним ланцюгом між тканинною травмою

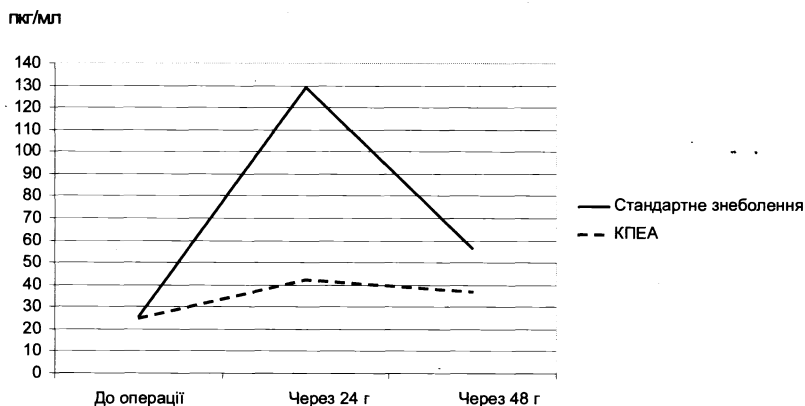


Рис.2. Динаміка плазмових концентрацій ІЛ-8

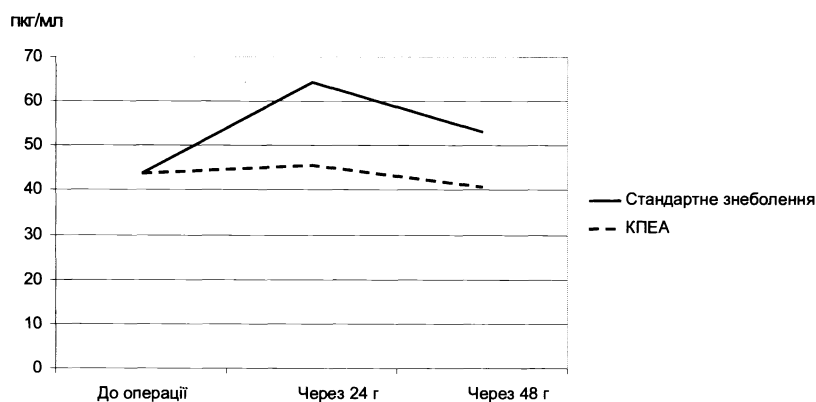


Рис.3. Динаміка плазмових концентрацій TNF- $\alpha$

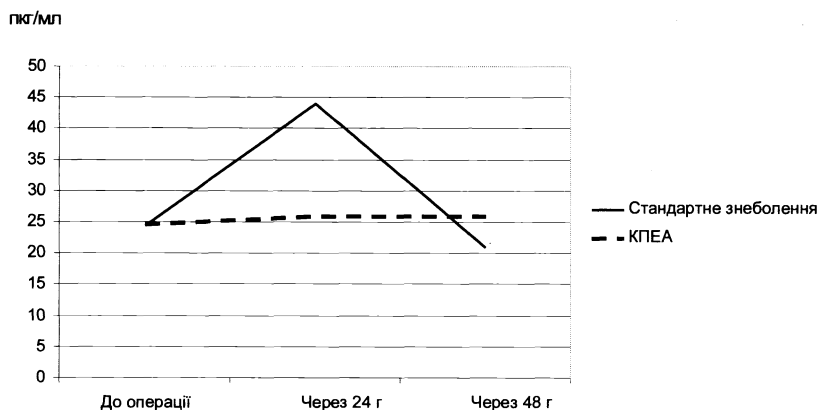


Рис.4. Динаміка плазмових концентрацій TNF- $\beta$

і симпатичною гіпералгезією, а ІЛ-8-індукована гіперчутливість механорецепторів може реалізуватися через симпатичні аміни [12]. В нашому дослідженні застосування безперервної центральної блокади в основній групі пацієнтів пригнічувало збільшення рівня ІЛ-8 у післяопераційному періоді порівняно зі стандартною технікою знеболювання, що

свідчить про більш адекватний контроль запальної відповіді. Зростання вмісту TNF- $\alpha$  в групі КПЕА також було достовірно нижчим порівняно зі знеболюванням наркотичними анальгетиками, причому ця відмінність зберігалася і на 2-гу післяопераційну добу.

**ІЛ-1 $\beta$**  є конкурентним інгібітором ІЛ-1 $\beta$ , який займає його місце на рецепторах ефektorних клітин. Тому ІЛ-1 $\beta$  застосовують як непрямий маркер рівня ІЛ-1 $\beta$ , рівень якого зростає в гостру фазу запальної відповіді і корелює з активністю запального процесу [13, 14]. За даними опублікованих досліджень, менші рівні ІЛ-1 $\beta$  асоціювалися з меншою інтенсивністю післяопераційного больового синдрому [15, 16]. В нашому дослідженні плазматична концентрація ІЛ-1 $\beta$  у 1-шу післяопераційну добу була достовірно нижчою в групі КПЕА, що свідчило про кращий контроль больового синдрому та запальної відповіді загалом.

## ВИСНОВКИ

1. Порівняно зі стандартним знеболюванням у пацієнтів, у яких було застосовано КПЕА, спостерігали значно менш виражене зростання рівня цитокінів у плазмі в післяопераційний період.
2. Застосування КПЕА більш ефективно, ніж системне введення наркотичних анальгетиків, контролює больовий синдром та запальну відповідь у післяопераційний період.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, et al. (1990) Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)*; 79: 161-5.
2. Cunha FQ, Lorenzetti BB, Poole S, Ferreira SH (1991) Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. *Br J Pharmacol*; 104: 765-7.

3. 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: 813–20.
4. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF (2003) Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol*; 521: 1–21.
5. Hopf H, Weitz J (1994) Postoperative pain management. *Arch Surg*; 129(2): 128–132.
6. Kalso E, Perituner K, Kaasinen S (1992) Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*; 21: 96–100.
7. Руководство по анестезиологии / Под ред. Ф.С. Глумчера, А.И. Трецинского (2008) К.: Медицина, с. 234.
8. Ishiyama T, Lijima T, Sugavara T, et al. (2007) The use of patient-controlled epidural fentanyl in elderly patients. *Anaesthesia*; 62(12): 1246–50.
9. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE (1995) Immune activation: the role of proinflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*; 63: 289–302.
10. Gale LM, McColl SR (1999) Chemokines: extracellular messengers for all occasions? *Bioessays*; 21: 17–28.
11. Lin E, Calvano SE, Lowry SF (2000) Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*; 127: 117–26.
12. Sachs D, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH (2002) Tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain*; 96: 89–97.
13. Lahav M, Levite M, Bassani L, et al. (2002) Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1 $\beta$  and stimulates secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. *Clin Exp Immunol*; 127: 226–33.
14. Fischer E, Van Zee KJ, Marano MA, et al. (1992) Interleukin-1 receptor antagonist circulates in experimental inflammation and in human disease. *Blood*; 79: 2196–200.
15. Lu CH, Chao PC, Borel CO, et al. (2004) Preincisional intravenous pentoxifylline attenuating perioperative cytokine response, reducing morphine consumption, and improving recovery of bowel function in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Anesth Analg*; 99: 1465–71.
16. Wu CT, Jao SW, Borel CO, et al. (2004) The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. *Anesth Analg*; 99: 502–9.

С.О.Солярик, Ф.С.Глумчер, Ю.Л.Кучин

#### ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ПАЦИЕНТОМ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Изучено влияние контролируемой пациентом эпидуральной анальгезии (КПЭА) на плазменные уровни цитокинов по сравнению с периодическим внутримышечным введением наркотических анальгетиков. В исследование вошли 23 пациента с такими диагнозами: асептический некроз головки бедренной кости – 4 больных, перелом шейки бедренной кости – 12, коксартроз – 6 больных, которым было запланировано тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Методом случайного выбора в зависимости от техники послеоперационного обезболевания пациенты были разделены на две группы: 10 пациентам в послеоперационный период проводили стандартное обезболевание внутримышечным введением наркотических анальгетиков (фентанил 0,005% – 2,0 внутримышечно 3–5 раз в сутки по требованию), у 13 – использовали КПЭА. Согласно полученным результатам у пациентов, у которых использовалась КПЭА, наблюдалось значительно менее выраженное увеличение уровней цитокинов в плазме в послеоперационный период по сравнению со стандартным обезболеванием. Кроме того, использование КПЭА более эффективно, чем системное введение наркотических анальгетиков, контролирует и воспалительный ответ в послеоперационный период.

*Ключевые слова:* болевой синдром, воспалительный ответ, контролируемая пациентом эпидуральная анальгезия, наркотические анальгетики, послеоперационный период

S.A.Solyarik, F.S.Glumcher, J.L.Kuchin

#### THE INFLUENCE OF PATIENT-CONTROLLED EPIDURAL ANALGESIA ON AN INFLAMMATORY RESPONSE IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

The purpose of our study was to investigate the influence of patient-controlled epidural analgesia (PCEA) on plasma levels of cytokines compared with patients, in whom postoperative analgesia was performed with periodic intramuscular injection of narcotic analgesics. The study included 23 patients with diagnoses: aseptic capital necrosis of the femur – 4 patients, fracture of column of femur – 12 patients, coxarthrosis – 6 patients, who were scheduled for total hip arthroplasty. Using the method of random selection, depending on the technique of postoperative analgesia, patients were divided into two groups: in 10 patients during the postoperative analgesia standard intramuscular narcotic analgesics were administered (fentanyl 0.005% – 2.0 i/m 3–5 times a day on request) and 13 patients used PCEA. According to the results, in comparison with standard analgesia in patients, who have used PCEA, there was observed significantly less pronounced increase in plasma levels of cytokines in the postoperative period. In addition, the use of PCEA was more effective than systemic administration of narcotic analgesics, it controlled pain and inflammatory response in the postoperative period.