

УДК: 616.25-089.819.85-089.5-032:611.778+615.276

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.61.38.009

ОПЫТ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМОЙ ФЕНТАНИЛ ТТС В СРАВНЕНИИ С ПОЛИМОДАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИЕЙ И НПВС У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТОРАКОТОМИЮ

Билошапка В.А., Егоров А.А., Горечий И.В., Егорова В.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет
имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк; Донецкое областное клиническое
территориальное медицинское объединение

Материалы и методы. В первой группе пациентов (15 человек) периоперационное обезболивание осуществлялось кетоналом 100 мг в/м за 20 -30 мин до операции, затем по 100 мг в/м после экстубации и в 22.00, в дальнейшем 3 р в сутки по 100 мг в/м в течение 3 суток. Во второй группе (15 человек) – дексалгин 50 мг, нефопам 20 мг в/м за 20 – 30 мин до операции, затем нефопам 20 мг, дексалгин 50 мг в/м и налбуфин 10 мг после экстубации и в 22.00, в дальнейшем все три препарата в той же дозировке 3 раза в сутки в течение 3 суток. В третьей группе (15 человек) кетонал 100 мг вводился в/м за 20 -30 мин до операции. По окончании операции устанавливалась трансдермальная терапевтическая система с фентанилом 75 мкг/ч производства Московского эндокринного завода. Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале в миллиметрах от 1 до 100. Статистический анализ данных проводился при помощи программы MedStat.

Результаты и их обсуждение. После каждого обезболивания в отделении ИТ у всех пациентов происходило статистически достоверное снижение оценки боли по визуально-аналоговой шкале в сравнении с уровнем, оцененным сразу после экстубации. Группа с трансдермальной терапевтической системой Фентанил показала лучший результат. До и после вечернего обезболивания выявлялось достоверное уменьшение боли по визуально-аналоговой шкале в отделении ИТ в группе полимодальной анальгезии, в сравнении с группой, где применялся только кетонал. После перевода пациентов из отделения ИТ в торакальное отделение наблюдалось достоверное различие с середины 3-х суток по визуально-аналоговой шкале боли в пользу группы полимодальной анальгезии при сравнении с группой, получавшей только кетонал.

Выводы: Трансдермальная терапевтическая система Фентанил обеспечивает более высокую степень анальгезии в сравнении с применением НПВС у больных, перенесших торакотомия. Трансдермальная терапевтическая система Фентанил обеспечивает непрерывное поступление анальгетика к пациенту, что обеспечивает постоянство анальгезии. Трансдермальная терапевтическая система Фентанил может быть применена у пациентов с некупируемым другими методами послеоперационным болевым синдромом, при этом начинать терапию необходимо с минимальных имеющихся доз. В случае возникновения и нарастания побочных эффектов, удаление трансдермальной терапевтической системы Фентанил может быть легко осуществлено как любым медицинским персоналом, так и сами пациентом.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, фентанил, нефопам, налбуфин, дексалгин, кетонал, торакотомия, полимодальная анальгезия

EXPERIENCE OF ANALGESIA WITH FENTANYL TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM IN COMPARISON WITH POLYMODAL ANALGESIA AND NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS UNDERGOING THORACOTOMY

Biloshapka V.A., Egorov A.A., Gorechij I. V., Egorova V.V.

Donetsk State Medical University, department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Internship and Postgraduate Education; Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association, Anesthesiology and Intensive Care Unit (without beds), Intensive Care Unit

Materials and methods. In the first group of patients (15 people), perioperative anesthesia was carried out with ketonal 100 mg / m for 20-30 minutes before surgery, then 100 mg / m after extubation and at 22.00, then 3 times a day for 100 mg / m for 3 days. In the second group (15 people) – dexalgin 50 mg, nefopam 20 mg / m for 20-30 minutes before surgery, then nefopam 20 mg, dexalgin 50 mg / m and nalbufin 10 mg after extubation and at 22.00, then all three drugs in the same dosage 3 times a day within 3 days. In the third group (15 people) ketonal 100 mg was administered intravenously 20 -30 minutes before surgery. At the end of the operation, a transdermal therapeutic system with 75 mcg/h fentanyl produced by the Moscow Endocrine Plant was installed. The severity of the pain syndrome was assessed on a visual-analogue scale in millimeters from 1 to 100. Statistical analysis of the data was carried out using the MedStat program.

Results and their discussion. After each anesthesia in the IT department, all patients experienced a statistically significant decrease in pain assessment on a visual-analogue scale compared to the level assessed immediately after extubation. The group with the transdermal therapeutic system Fentanyl showed the best result. Before and after evening anesthesia, there was a significant reduction in pain on a visual-analogue scale in the IT department in the polymodal analgesia group, compared with the group where only ketonal was used. After the transfer of patients from the IT department to the thoracic department, there was a significant difference from the middle of the 3rd day on the visual-analogue pain scale in favor of the polymodal analgesia group when compared with the ketonal-only group.

Conclusions: The transdermal therapeutic system Fentanyl provides a higher degree of analgesia in comparison with the use of NSAIDs in patients who have undergone thoracotomy. The transdermal therapeutic system Fentanyl provides a continuous flow of analgesic to the patient, which ensures the consistency of analgesia. The transdermal therapeutic system Fentanyl can be used in patients with postoperative pain syndrome that cannot be treated by other methods, while therapy should be started with the minimum available doses. In case of occurrence and increase of side effects, removal of the transdermal therapeutic system Fentanyl can be easily carried out both by any medical personnel and by the patient themselves.

Keywords: *transdermal therapeutic system, fentanyl, nefopam, nalbufin, dexalgin, ketonal, thoracotomy, polymodal analgesia*

ВВЕДЕНИЕ	активация свободных нервных окончаний
Выделяют несколько этапов формирования и восприятия болевого импульса. Первый этап – трансдукция – это	в ответ на повреждающее воздействие. Их порог активации снижается под воздействием алгогенов, выделяющихся из

поврежденных клеток, первичных афферентов и в результате воспалительного ответа на травму. Этот процесс называется периферической сенситизацией [4].

Второй этап - трансмиссия – передача ноцицептивных импульсов по афферентным аксонам из зоны повреждения в спинной мозг. Следующий этап - модуляция – управление болевыми импульсами в подкорковых структурах ЦНС. Повторяющаяся болевая стимуляция нейронов спинного мозга приводит к снижению порога их чувствительности, появлению спонтанной активности и расширению рецепторных полей (этот процесс называется центральной сенситизацией) [5].

Заключительный этап – перцепция – обработка ноцицептивной информации в коре головного мозга с формированием ощущений и эмоционально-аффективных компонентов боли.

Идеалом мультимодальной анальгезии является одновременное блокирование формирования, проведения, модуляции и восприятия болевого импульса.

Использование препаратов, оказывающих направленное воздействие на различные звенья процесса ноцицепции, приводит к адекватному обезболиванию за счет синергического эффекта, что позволяет назначать их в минимальных дозах и снижать частоту нежелательных и побочных эффектов [6].

Развитие боли при торакотомии полностью соответствует вышеизложенным принципам. Если обезбоживание при торакотомии неадекватно, то в течение 12-18 ч шире зоны повреждения формируется вторичная боль. Первые 12-18 ч раннего послеоперационного периода чрезвычайно важны для адекватного обезбоживания и положительного прогноза по хронизации боли [1].

В практике торакальной анестезиологии используется влияние на

все приведенные выше этапы ноцицепции в периоперационном периоде.

В наших предыдущих исследованиях была показана более высокая эффективность обезбоживания при использовании принципов мультимодальной анальгезии у пациентов после торакотомии [3]. Было доказано, что совместное применение дексальгина (правовращающий изомер кетопрофена), налбуфина (агонист-антагонистов опиоидных рецепторов) и нефопама (ненаркотическое анальгезирующее средство центрального действия) позволяет получить лучшую анальгезию по сравнению с монотерапией НПВС (кетопрофеном).

С декабря 2020 года в нашем распоряжении появился препарат Фентанил ТТС 100 и 75 мкг/ч.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) Фентанил обеспечивает постоянное системное высвобождение фентанила в течение 72 часов после аппликации. Фентанил высвобождается с относительно постоянной скоростью. Градиент концентрации между ТТС и низкими концентрациями в коже обеспечивает высвобождение фентанила. После аппликации препарата ТТС Фентанил концентрация фентанила в плазме крови постепенно увеличивается в течение первых 12-24 часов и остается постоянной в течение оставшегося периода времени. Уровень концентрации фентанила в плазме крови пропорционален размеру ТТС [7,8].

ЦЕЛЬ

Целью данного исследования было выяснение эффективности и безопасности применения препарата Фентанил ТТС в сравнении с мультимодальной анальгезией (налбуфин, дексальгин, нефопам) и анальгезией НПВС (кетонал) у пациентов, перенесших торакотомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашей предыдущей работе [3] было обследовано 30 пациентов в возрасте от 24 до 78 лет I – III функционального класса по ASA, которым были

произведены торакотомии по поводу опухолей легкого, объем вмешательства – от атипичной резекции доли легкого до пульмонэктомии.

Общая анестезия при торакотомии осуществлялась по общепринятым методикам тотальной внутривенной анестезии пропофолом или оксибутиратом натрия, либо комбинированной анестезии севофлюраном. Интраоперационная анальгезия обеспечивалась внутривенным введением фентанила.

Мы разделили пациентов методом случайных чисел на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и объему операции.

В первой группе пациентов (15 человек) периоперационное обезболивание осуществлялось кетоналом 100 мг в/м за 20 -30 мин до операции, затем по 100 мг в/м после экстубации и в 22.00, в дальнейшем 3 р в сутки по 100 мг в/м в течение 3 суток

Во второй группе (15 человек) – дексалгин 50 мг, нефопам 20 мг в/м за 20 – 30 мин до операции, затем нефопам 20 мг, дексалгин 50 мг в/м и налбуфин 10 мг после экстубации и в 22.00, в дальнейшем

все три препарата в той же дозировке 3 раза в сутки в течение 3 суток.

В 2021 году была исследована третья группа больных, сопоставимых по полу, возрасту и объему операции с первыми двумя (15 человек). Кетонал 100 мг вводился в/м за 20 -30 мин до операции. По окончании операции устанавливалась трансдермальная терапевтическая система с фентанилом «Фентанил ТТС 75 мкг/ч» ФГУП «Московский эндокринный завод».

Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в миллиметрах от 1 до 100.

Статистический анализ данных проводился при помощи программы MedStat [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После каждого обезболивания в ОИТ у всех пациентов происходило статистически достоверное снижение оценки боли по ВАШ в сравнении с уровнем, оцененным сразу после экстубации. При этом группа с Фентанилом ТТС показала лучший результат (табл. 1).

Таблица 1

Показатели оценки боли по ВАШ в отделении интенсивной терапии (мм)

	Дексалгин + нефопам + налбуфин			Кетонал			Фентанил ТТС 75 мкг/ч		
	Me	I Q	III Q	Me	I Q	III Q	Me	I Q	III Q
Экстубация	72	60	80	69	65	80	71	64	82
Через час после 1-го обезболивания	55*	47, 5	60	60*	50	65	50*^	45,2	68
Перед 2-м обезболиванием	57,5*!	42, 5	67,5	65*	55	70	49,1*^	40,3	69
Через час после 2-го обезболивания	42,5*!	35	50	50*	40	60	39*^	30,1	48,2

Медиана, 1 и 3 квартили

*- $p < 0,05$ после обезболивания в сравнении с уровнем до обезболивания.

! – $p < 0,05$ при сравнении первой и второй групп.

^ - $p < 0,05$ при сравнении трех групп.

До и после вечернего уменьшение боли по ВАШ в ОИТ в обезболивания выявлялось достоверное группе полимодальной анальгезии, в

сравнении с группой, где применялся только кетонал. В группе Фентанилом ТТС наблюдались наилучшие показатели среди трех групп.

После перевода пациентов из ОИТ в торакальное отделение наблюдалось достоверное различие с середины 3-х суток по ВАШ боли в пользу группы

полимодалной анальгезии при сравнении с группой, получавшей только кетонал (табл. 2). В группе с Фентанилом ТТС наблюдались наилучшие показатели среди трех групп как на вторые, так и на третьи сутки.

Таблица 2

Показатели оценки боли по ВАШ в отделении торакальной хирургии (мм)

	Дексалгин+ акупан+ налбуфин			Кетонал			Фентанил ТТС 75 мкг/ч		
	Me	I Q	III Q	Me	I Q	III Q	Me	I Q	III Q
2 сутки 16.00	35	30	40	36	27,5	47,5	25 [^]	30	37
3 сутки 16.00	25 [!]	25	30	35	25	35	10 [^]	20,3	31,8

Медиана, 1 и 3 квантили.

[!] – $p < 0,05$ при сравнении первой и второй групп.

[^] – $p < 0,05$ при сравнении трех групп.

В первой и второй группах наблюдалось. Частота побочных эффектов от назначения Фентанила ТТС 75 мкг/ч представлена в табл. 3.

Таблица 3

Частота побочных эффектов при использовании ТТС с фентанилом 75 мкг/ч

Побочные эффекты	Частота встречаемости в данном исследовании с 95% доверительным интервалом
тошнота	26,7% (6,9% - 53,4%)
рвота	6,7% (0% - 26,3%)
сонливость	20% (3,4% - 45,5%)
запор	13,3 (0,9% - 36,7%)
головокружение	20% (3,4% - 45,5%)

В связи с нарастанием выраженности побочных эффектов в течение первых 24 ч, у одного пациента ТТС была снята досрочно.

ВЫВОДЫ

1. Фентанил ТТС обеспечивают более высокую степень анальгезии в сравнении с применением НПВС, а также их комбинации с нефопамом и налбуфином у больных, перенесших торакотомия.

2. Фентанил ТТС обеспечивает непрерывное поступление

аналгетика к пациенту, что обеспечивает постоянство анальгезии.

3. Вероятность побочных эффектов при применении ТТС Фентанил (тошнота, рвота, головокружение, общая слабость, запор) также значительно выше.

4. Фентанил ТТС может быть применен у пациентов с некупируемым другими методами послеоперационным болевым синдромом, при этом начинать терапию необходимо с минимальных имеющихся доз.

5. В случае возникновения и нарастания побочных эффектов,

удаление Фентанила ТТС может быть легко осуществлено как любым медицинским персоналом, так и сами пациентом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кобеляцкий Ю.Ю. // Современные аспекты периоперационного обезболивания в травматологии и ортопедии. Здоров'я України. -№ 8, 2008, с. 29 – 30.
2. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк : издатель Папакица Е.К., 2006.
3. Черний В.И., Смирнова Н.Н., Егоров А.А., Егорова В.В., Ступаченко Д.О., Горечий И.В. Полимодальная послеоперационная аналгезия акупаном, дексальгином и налбуфином при резекции легкого // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- № 1-д, 2012.- С.556-558.
4. Каннер Р. Секреты лечения боли / Пер. с англ.- М.: «Издательство БИНОМ», 2006.
5. Casey KL: Concepts of pain mechanisms: The contribution of functional imaging of the brain. Prog Brain Res 129:277-287, 2000.
6. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome – from here to where? Reg Anesth Pain Med 2006; 31: 47–52.
7. Mystakidou K., Parpa E., Tsilika E. et al. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers // J. Pain. 2004; 5: 119–132.
8. Skaer T. L. Transdermal opioids for cancer pain // Health Qual. Life Outcomes. 2006, Mar 31; 4: 24.

REFERENCES

1. Kobelyatskii Yu.Yu. Sovremennye aspekty perioperatsionnogo obezbolivaniya v travmatologii i ortopedii [Modern aspects of perioperative anesthesia in traumatology and orthopedics]. Zdorov'ya Ukraini. 2008; 8: 29 – 30. (in Russian)
2. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Osnovy komp'yuternoi biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy with the statistical package MedStat]. Donetsk: izdatel' Papakitsa E.K., 2006. (in Russian)
3. Chernii V.I., Smirnova N.N., Egorov A.A., Egorova V.V., Stupachenko D.O., Gorechii I.V. Polimodal'naya posleoperatsionnaya analgeziya akupanom, deksalginom i nalbufinom pri rezektsii legkogo [Polymodal postoperative analgesia with acupan, dexalgin and nalbuphine during lung resection]. Bil', znebolyuvannya i intensivna terapiya. 2012; 1-d: 556-558. (in Russian)
4. Kanner R. Sekrety lecheniya boli [Pain Treatment Secrets]. Per. s angl.- M.: «Izdatel'stvo BINOM», 2006. (in Russian)
5. Casey KL: Concepts of pain mechanisms: The contribution of functional imaging of the brain. Prog Brain Res 129:277-287, 2000.
6. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome – from here to where? Reg Anesth Pain Med 2006; 31: 47–52.
7. Mystakidou K., Parpa E., Tsilika E. et al. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers // J. Pain. 2004; 5: 119–132.
8. Skaer T. L. Transdermal opioids for cancer pain // Health Qual. Life Outcomes. 2006, Mar 31; 4: 24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Билошапка Виталий Алексеевич

- доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО
- кандидат медицинских наук
- заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии (без коек) Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения.
- Телефон: +7(949)335-65-06

Егоров Александр Александрович

- врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии (без коек) Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения
- кандидат медицинских наук
- ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО
- Телефон: +7(949)405-69-06
- e-mail: Yegorov.aa.29@gmail.com
- Адрес: 283003, ДНР, Донецк, Краснофлотская 29

Егорова Виктория Владимировна

- врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии (без коек) Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения
- Телефон: +7(949)405-69-05

Горечий Игорь Владимирович

- врач анестезиолог-реаниматолог отделения реаниматологии и интенсивной терапии №1 Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения
- Телефон: 312-94-58