

4. *Osipova N.A.* Opioidnye anal'getiki. V kn.: Bunyatyan A.A., Mizikov V.M., red. Anesteziologiya. Natsional'noe Rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 350—70 (in Russian).
5. *Abuzarova G.R., Osipova N.A.* Khronicheskiy bolevoi sindrom. V kn.: Onkologiya. Natsional'noe Rukovodstvo. Chissov V.I., Dar'yalova S.L., red. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 159—71 (in Russian).
6. *Osipova N. A.* Posleoperatsionnoe obezbolivanie v Rossii: klinicheskie i organizatsionnye aspekty. Obschchaya Reanimatologiya. 2013; IX (4): 5—10 (in Russian).
7. *Osipova N.A., Petrova V.V.* Bol' v khirurgii. Sredstva i sposoby zashchity. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2013 (in Russian).
8. Doklad Mezhdunarodnogo komiteta po kontrolyu nad narkotikami "Nalichie psikhоaktivnykh sredstv, nakhodyashchikhsya pod mezhdunarodnym kontrolem : obespechenie nadlezhashchego dostupa dlya meditsinskikh i nauchnykh tseley. N'yu-York: OON; 2011. Available at: http://www/incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_Russian.pdf (in Russian).
9. Rekomendatsii po obespecheniyu nalichiya i dostupnosti kontroliruemyykh lekarstvennykh preparatov "Obespechenie sbalansirovannosti natsional'noy politiki v otnoshenii kontroliruemyykh veshchestv". Zheneva: VOZ; 2011. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/GLs_Ens_Balance_NOCP_sanend_RU.pdf (in Russian).
10. Rukovodstvo po ischisleniyu potrebnostey v veshchestvakh, nakhodyashchikhsya pod mezhdunarodnym kontrolem (Razrabotano MKKN i VOZ dlya ispol'zovaniya natsional'nymi kompetentnymi organami). N'yu-York; OON; 2012. Available at http://www.incub.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2011/ar_2011_Russian.pdf (in Russian).
11. Tsibulyak V.N., Gnezdilov A.V., Syrovegin A.V., Zagorul'ko O.I. Elektrofiziolоgicheskie vozmozhnosti otsenki boli v klinike. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2002; 4: 8—13 (in Russian).
12. *Zagorul'ko O.I., Medvedeva L.A., Gnezdilov A.V., Nikoda V.V.* K voprosu lecheniya khronicheskoy boli u neonekologicheskikh bol'nykh. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2010; 3: 34—7 (in Russian).
13. *Charlton J.E.*, ed. Core curriculum for professional education in pain. 3rd ed. Seattle: IASP Press; 2005.
14. *Loeser J.D.* Five crises in pain management. Pain Clin. Updates. 2012; 20 (1): 1—4.
15. *South S.M., Smith M.T.* Analgesic tolerance to opioids. Pain Clin. Updates. 2001; 9 (5): 1—4.
16. *Koppert W.* Opioid-induced hyperalgesia in human pain models. Pain Pract. 2007; 7 (1): 6—7.
17. *Kinney M.A., Mantilla C.B., Carns P.E., Passe M.A.* et al. Preoperative gabapentin for acute post-thoracotomy analgesia: a randomized, double blinded active placebo-controlled study. Pain Pract. 2012; 12 (3): 176—83.
18. *Fassoulaki A., Melemani A., Tsaroucha A., Paraskeva A.* Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. Eur. J. Anaesthesiol. 2012; 29 (11): 531—6.
19. *Jackson T.P., Lonergan D.F., Todd R.D., Martin R.R.* Interventional intrathecal opioid detoxification in 3 patients: characterization of the intrathecal opioid withdrawal syndrome. Pain Pract. 2012; 13 (4): 297—309.
20. *Zaslansky R., Chapman C.R., Meissner W.* PAIN OUT — an International Acute Pain Registry. IASP INSIGHT. 2013; 2 (1): 13—5.
21. *Balzer F., Spies C., Schaffartzik W., Pappert D.* et al. Patient safety in anaesthesia: assessment of status quo in the Berlin-Brandenburg area, Germany. Eur. J. Anaesthesiol. 2011; 28 (10): 749—52.
22. *Staender S., Smith A., Brattebo G., Whitaker D.* Three years after the launch of the Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology. Eur. J. Anaesthesiol. 2013; 30 (11): 651—4.
23. *Rehberg B.* Why don't patients get out of bed postoperatively? Eur. J. Anaesthesiol. 2013; 30 (7): 395—7.
24. *Gramigni E., Bracco D., Carli F.* Epidural analgesia and postoperative orthostatic haemodynamic changes: Observational study. Eur. J. Anaesthesiol. 2013; 30 (7): 398—404.
25. *Missant C., Rex St., Claus P.* Thoracic epidural anaesthesia disrupts the protective mechanism of homeometric autoregulation during right ventricular pressure overload by cardiac sympathetic blockade: a randomized controlled study. Eur. J. Anaesthesiol. 2011; 28 (7): 535—43.
26. *Kehlet H.* Effect of postoperative pain relief on outcome. In: Justins D.M., ed. Pain 2005 — an updated review. Seattle: IASP Press; 2005: 277—81.
27. *Rawal N.* Postoperative analgesia and patient outcome. In: Justins D.M., ed. Pain 2005 — an updated review. Seattle: IASP Press; 2005: 157—9.
28. *Zuecher V., Ummehofer W.* Cardiac arrest during anaesthesia. Curr. Opin. Crit. Care. 2008; 14: 269—74.
29. *Staender S., Schaer H., Clergue F., Gerber H.* et al. A Swiss anaesthesiology closed claims analysis: report of events in the years 1987-2008. Eur. J. Anaesthesiol. 2011; 28 (2): 85—91.
30. *Moller A.M.* Ethical requirements in Europe: different legislations, different traditions; the Danish perspective. Eur. J. Anaesthesiol. 2013; 30 (2): 65—72.

Поступила 10.12.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 617-089.5:618.1-089.168.1

В.Х. Тимербаев¹, О.В. Смирнова¹, П.Г. Генов¹, О.Н. Олейникова¹, О.Ю. Реброва²

ОЦЕНКА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПОСЛЕ ТРАВМАТИЧНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

¹ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, 129010, Москва; ²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, Москва

Травматические операции в гинекологии, как правило, сопровождаются интенсивным послеоперационным болевым синдромом. В настоящее время для оптимизации обезболивания после хирургических вмешательств широко применяется концепция мультимодальной анальгезии, согласно которой рекомендуется одновременно применять лекарственные средства, обладающие различным механизмом действия. Такой подход позволяет улучшить качество обезболивания, уменьшить дозировки вводимых анальгетиков и снизить количество побочных эффектов. К сожалению, опросы пациентов, проведенные в последние годы, показали, что, несмотря на применение данной концепции, качество послеоперационного обезболивания остается неудовлетворительным. Одной из попыток решения проблемы стало внедрение в клиническую практику нефопама — неопиоидного анальгетика с центральным механизмом действия, основанным на ингибировании обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, подавлении активности NMDA-рецепторов. В настоящем исследовании мы попытались оценить эффективность рутинно-применяемого послеоперационного обезболивания и превентивной мультимодальной схемы анальгезии с использованием препаратов нефопам, кеторофен, парацетамол и морфин.

Ключевые слова: боль; обезболивание; экстирпация матки; мультимодальная анальгезия; гиперальгезия; нефопам; кеторофен; парацетамол; морфин.

ASSESSMENT OF PAIN RELIEF IN PATIENTS RECEIVING DIFFERENT VARIANTS OF MULTIMODAL ANALGESIA AFTER MAJOR GYNECOLOGICAL SURGERY

Timerbaev V.H.¹, Smirnova O.V.¹, Genov P.G.¹, Olejnikova O.N.¹, Rebrova O. Yu.²

¹Sklifosovsky Scientific Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The major gynecology surgery generally results in severe postoperative pain. Currently multimodal analgesia concept is widely used for the aim of postoperative pain relief optimization. According to this theory it is worth using the medication with different mechanism in order to increase analgesia quality, decrease analgesic consumption and avoid adverse reaction. Unfortunately the surveys recently conducted have been pointed out the postoperative analgesia quality is still insufficient despite of using the concept mentioned above. One way to solve the problem is appearing in daily practice nefopam – centrally acting non-opioid analgesic that inhibits reuptake of serotonin, norepinephrine, and dopamine and also mitigates glutamatergic neurotransmission. In this trial we tried to assess the postoperative daily used analgesia quality and potency of preemptive multimodal analgesia model consisted of nefopam, ketoprofen, paracetamol and morphine.

Key words: pain, pain relief; hysterectomy; multimodal analgesia; hyperalgesia; nefopam; ketoprofen; paracetamol, morphine

Травматичные операции в гинекологии, такие как экстирпация и надвлагалищная ампутация матки, как правило, сопровождаются интенсивным послеоперационным болевым синдромом, включающим ноцицептивный (висцеральный и соматический) и нейропатический компоненты. Висцеральная боль при экстирпации матки возникает вследствие активации ноцицепторов вегетативных нервных волокон параметрия, верхней части влагалища и висцеральной брюшины при натяжении на этапе выделения матки. Соматическая боль связана со стимуляцией нижних грудных и верхних поясничных нервов, иннервирующих кожу, фасции и мышцы [1]. Висцеральная боль доминирует на протяжении первых 48 ч после экстирпации матки, а соматическая выходит на первый план спустя 48—72 ч, что, вероятно, обусловлено более быстрым заживлением брюшины по сравнению с кожей и мягкими тканями [2]. Нейропатический компонент острой послеоперационной боли обусловлен повреждением нервов, находящихся в зоне разреза [3, 4]. Пациентки после обширных гинекологических операций нуждаются в интенсивном послеоперационном обезболивании в течение 24—48 ч [5].

В настоящее время для оптимизации обезбоживания после хирургических вмешательств широко применяется концепция мультимодальной аналгезии, согласно которой рекомендуется одновременно применять лекарственные средства, обладающие различными механизмами действия (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, парацетамол, опиоидные аналгетики). Это позволяет уменьшить дозы вводимых аналгетиков и тем самым снизить количество возможных побочных эффектов и улучшить качество обезбоживания [6, 7]. К сожалению, опросы пациенток, проведенные в последние годы, показали, что, несмотря на увеличение знаний о патофизиологии боли, появление современных препаратов, лекарственных форм и способов их доставки, качество послеоперационного обезбоживания остается неудовлетворительным [8]. Одной из попыток решения проблемы стало внедрение в клиническую практику нефопама — неопиоидного аналгетика с центральным механизмом действия, основанным на ингибировании обратного захвата серотонина, норадреналина и адреналина, подавлении активности NMDA-рецепторов [9]. По данным литературы, нефопам дает опиоидсберегающий эффект, снижает интенсивность болевого синдрома в первые сутки после операции, но увеличивает риск возникновения тахикардии и повышенного потоотделения [9]. Анальгетический эффект препарата может быть сопоставим с эффектом

НПВП, однако в связи с недостаточным количеством данных о частоте развития побочных эффектов и зависимости последних от используемой дозы препарата целесообразность применения нефопама в качестве компонента мультимодальной аналгезии нуждается в дальнейших исследованиях [9]. Производители, опираясь на результаты некоторых исследований, указывают на наличие у данного препарата антигиперальгетических свойств, реализующихся за счет блокады потенциалзависимых натриевых каналов, приводящей к уменьшению высвобождения из пресинаптических окончаний нейромедиатора глутамата и активации NMDA-рецепторов [10]. Предполагается, что нефопам, подобно другим средствам, действующим на NMDA-рецепторный комплекс (кетамин, габапентиноиды, сульфат магния), способен понижать выраженность проявления первичной гиперальгезии в послеоперационном периоде и толерантность к опиоидам [11, 12].

Известно, что после травматичных гинекологических вмешательств может возникнуть проблема не только острой, но и хронической послеоперационной боли. Частота развития хронического болевого синдрома (ХБС) у женщин после экстирпации матки варьирует от 5 до 32%, причем риск ХБС возрастает при неадекватном послеоперационном обезболивании [13, 14]. В основе этого феномена лежит развитие процессов гипервозбудимости нейронов задних рогов спинного мозга (центральной сенситизации) и возникновение уже вторичной гиперальгезии при длительном существовании болевого синдрома.

Необходимо признать, что проблема острой и ХБС у больных после экстирпации матки сохраняет высокую актуальность.

В статье представлены результаты собственного исследования по оценке послеоперационного обезбоживания в гинекологии, основанного на применении превентивных мультимодальных схем аналгезии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 60 женщин в возрасте от 18 до 70 лет, физического статуса по классификации ASA 2—3-я степень, которым выполнена тотальная или субтотальная гистерэктомия в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2009—2013 гг. 20 пациенток получили контрольное вмешательство — аналгезию по требованию (группа К), 20 — мультимодальное обезбоживание с использованием морфина (группа М), 20 — мультимодальное обезбоживание с использованием морфина и нефопама (группа МН). Между группами пациенток не было статистически значимых различий по возрасту, массе тела и физическому статусу по классификации ASA (табл. 1). Большинство женщин были оперированы по поводу множественных миом матки: 5 по поводу кистом яичников, 2 рака тела матки и 1 гиперплазии эндометрия. Количество пациенток с различными видами патологии между группами статистически не отличалось.

Все пациентки были оперированы в условиях общей анестезии. Индукцию анестезии проводили мидазоламом в дозе

Информация для контакта

Генов Павел Геннадьевич (Genov Pavel Gennad'evich);
e-mail: genov78@yandex.ru

Характеристика включенных в исследование пациенток

Исследуемые переменные	Группа К (n = 20)	Группа М (n = 20)	Группа МН (n = 20)	p
Возраст, годы (Me (LQ; UQ))	47 (44; 48)	50 (46; 51,5)	50 (44,5; 52)	0,117*
Масса тела, кг (Me (LQ; UQ))	75 (66; 91)	75 (66; 82)	75 (66; 84,5)	0,907*
ASA 2/3	19/1	16/4	15/5	0,210**
Виды патологии:				
миома матки	17 (85)	17 (85)	18 (90)	0,866**
рак эндометрия	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0,596**
кистома	2 (10)	1 (5)	2 (10)	0,804**
гиперплазия эндометрия	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0,362**
Боль до операции	13 (65)	7 (35)	10 (50%)	0,165**

Примечание. Здесь и в табл. 2, 5: * — сравнение групп методом Краскела—Уоллиса; ** — сравнение групп методом χ^2 , в скобках — процент.

0,2 мг/кг или пропофолом в дозе 2—2,5 мг/кг, а также фентанилом 0,1—0,2 мг. Для поддержания анестезии применяли 1 МАК изофлурана или севофлурана в сочетании с дробным введением фентанила. Нейромышечный блок поддерживали введением недеполяризующих миорелаксантов в рекомендованных дозах.

Всем женщинам выполнена экстирпация матки (тотальная или субтотальная) из срединного или поперечного доступов (табл. 2). По типу выполненной операции, хирургическому доступу, продолжительности операции и размеру операционной раны различий между группами не было.

В группе МН количество введенного интраоперационно фентанила было статистически значимо больше, чем в группах К и М ($p = 0,047$, $p = 0,002$ соответственно, тест Манна—Уитни), однако клиническая значимость такого различия, по-видимому, не существенна, так как составляла всего 0,1 мг.

После операции все пациентки были экстубированы на операционном столе и переведены в палату интенсивной терапии (ПИТ). Схема послеоперационного обезболивания в группах различалась. В группе К непосредственно перед окончанием операции пациенткам внутривенно вводили кетопрофен в дозе 100 мг и парацетамол в дозе 1 г, далее в течение 1-х суток после операции в условиях ПИТ и, начиная со 2-х суток, в условиях гинекологического отделения обезболивание проводили "по требованию". В группе М пациентки получали 100 мг кетопрофена внутривенно на этапе ушивания раны и еще 100 мг внутримышечно через 12 ч. На 2-е и 3-и сутки после операции женщинам назначали внутримышечно суммарно 200 мг кетопрофена и дополнительно внутривенно капельно парацетамол в дозе 1 г каждые 6 ч. Больным группы МН кетопрофен и парацетамол вводили по той же схеме, которая применялась в группе М. Дополнительно в этой группе за 30 мин до окончания операции пациенткам внутривенно капельно вводили 20 мг нефопама, разведенного в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Далее про-

должали внутривенное введение этого препарата в дозе 80 мг через шприцевой дозатор в течение 1-х суток после операции. В группах М и МН в случаях недостаточного анальгетического эффекта проводимой терапии в течение 1-х суток женщинам вводили морфин методом контролируемого пациентом обезболивания (КПО) со следующими параметрами: контролируемый пациентом болюс 1—1,5 мг, "закрытый" промежуток 7—10 мин, 4-часовой лимит 40 мг, при отсутствии постоянной инфузии.

В период исследования регистрировалось время первого требования анальгетика после окончания операции, которое фиксировали в момент его первого введения по требованию женщины (у больных группы К) или при первом нажатии пациенткой на кнопку пульта аппарата КПО (в группах М и МН). По истечении 1-х суток после операции подсчитывали количество потребленного морфина в миллиграммах. Интенсивность болевого синдрома оценивали по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм соответствовало отсутствию боли, а 100 мм — нестерпимой боли. Оценку проводили в первые сутки каждые 2 ч в течение 12 ч, далее на 2-е и 7-е сутки после операции — один раз в день. Адекватным контролем боли считали в случаях, когда пациентка испытывала боль в покое менее 30 мм, а при движении — менее 40 мм ВАШ. В исследуемых группах (М, МН) учитывали наличие и степень выраженности побочных эффектов, связанных с проведением послеоперационного обезболивания.

В группах М и МН через 24 и 48 ч после операции при помощи нити Вон-Фрея (необходимая масса изгиба 21 г) проводили оценку площади зоны кожной гиперальгезии вокруг послеоперационной раны. Дополнительно, для исключения влияния на этот показатель величины раны, на тех же контрольных точках рассчитывали отношение площади зоны кожной гиперальгезии к длине раны.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). описа-

Особенности операции и анестезии

Исследуемые переменные	Группа К (n = 20)	Группа М (n = 20)	Группа МН (n = 20)	p
Тип операции:				
пангистерэктомия	13 (65)	15 (75)	11 (55)	0,415**
субтотальная гистерэктомия	7 (35)	5 (25)	9 (45)	0,415**
Хирургический доступ:				
срединный доступ	18 (90)	13 (65)	17 (85)	0,189**
поперечный доступ	2 (10)	7 (35)	3 (15)	0,112**
Длительность операции, мин (Me (LQ; UQ))	157,5 (132,5; 177,5)	135 (122,5; 150)	132,5 (120; 155) 0,190*	
Размер раны, мм (Me (LQ; UQ))	Не оценивался	145 (122,5; 180)	140 (120; 167,5)	0,298*
Доза фентанила интраоперационно, мг (Me (LQ; UQ))	0,4 (0,4; 0,55)	0,4 (0,4; 0,5)	0,5 (0,5; 0,6)	0,007*

Таблица 3

Интенсивность болевого синдрома в группах, мм ВАШ, Ме (LQ; UQ)

Исследуемые переменные	Группа К (n = 20)	Группа М (n = 20)	Группа МН (n = 20)	p
Боль, 1-е сутки:				
покой	58,75 (50; 65)	28,75 (16,25; 50)	25 (13,75; 50)	<0,001*
движение	67,5(60; 72,5)	53,75 (35; 60)	41,25 (30; 68,75)	0,003*
Боль, 2-е сутки:				
покой	50 (35; 60)	0 (0; 27,5)	7,5 (0; 27,5)	<0,001*
движение	60 (45; 70)	40 (27,5; 52,5)	37,5 (20;57,5)	0,006*
Боль, 7-е сутки:				
покой	7,5 (5; 10)	0 (0; 10)	5 (0; 20)	0,400*
движение	12,5 (10; 15)	15 (5; 30)	15 (5; 20)	0,734*

тельная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями, качественных признаков — абсолютными и относительными частотами. Сравнение трех независимых групп по количественным признакам выполнялось методом Краскела—Уоллиса, двух групп — методом Манна—Уитни, по качественным признакам — критерием χ^2 , точным критерием Фишера. Пороговый уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе полученных результатов выявлены статистически значимые различия в интенсивности восприятия болевого синдрома пациентками сравниваемых групп (табл. 3). В группе К интенсивность боли в течение 1 сут после операции как в покое, так и движении была статистически значимо выше по сравнению с пациентками из группы М в покое и при движении ($p < 0,001$ и $p = 0,002$, тест Манна—Уитни). Аналогичные результаты получены при сравнении интенсивности болевого синдрома в группах К и МН в 1-е сутки после операции в покое и при движении ($p < 0,001$ и $p = 0,007$, тест Манна—Уитни). На 2-е сутки после операции интенсивность боли в группе К в покое и при движении также статистически значимо выше по сравнению с пациентками из групп М ($p < 0,001$ и $p = 0,008$, тест Манна—Уитни) и МН ($p < 0,001$ и $p = 0,008$, тест Манна—Уитни). Разницы в выраженности болевого синдрома между группами на 7-е сутки после операции не выявлено.

Таблица 4

Количество женщин, у которых не удалось добиться адекватного послеоперационного обезболивания

Исследуемые переменные	Группа К (n = 20)	Группа М (n = 20)	Группа МН (n = 20)	p
1-е сутки:				
покой	20 (100)	10 (50)	9 (45)	< 0,001**
движение	20 (100)	14 (70)	12 (60)	0,008**
2-е сутки:				
покой	16 (80)	2 (10)	5 (25)	< 0,001**
движение	15 (75)	9 (45)	9 (45)	0,089**
7-е сутки:				
покой	0 (0)	1 (5)	2 (10)	0,327**
движение	0 (0)	2 (10)	3 (15)	0,199**

Таблица 5

Время первого требования анальгетика и расход морфина в 1-е сутки после операции

Исследуемые переменные	Группа К (n = 20)	Группа М (n = 20)	Группа МН (n = 20)	p
Время первого требования анальгетика, мин (Ме (LQ; UQ))	45 (30; 60)	7,5 (5; 20)	52 (5; 82,5)	< 0,001*
Морфин, мг (Ме (LQ; UQ))	Не вводили	37,5 (21,5; 50)	23,5 (19; 44)	0,194***

Примечание. *** — сравнение групп методом Манна—Уитни.

Таблица 6

Побочные эффекты

Исследуемые переменные	Группа М (n = 20)	Группа МН (n = 20)	p (точный критерий Фишера)
Сонливость	12 (60)	9 (45)	0,264
Сухость во рту	8 (40)	9 (45)	0,500
Жар, потливость	2 (10)	7 (35)	0,064
Тошнота	5 (25)	4 (20)	0,500
Тахикардия	0 (0)	6 (30)	0,010

Показано, что превентивное обезболивание с применением мультимодального подхода способствовало более адекватному купированию послеоперационной боли в ранние сроки (1—2-е сутки) после операции по сравнению рутинно применяемым обезболиванием по требованию (группа К) (табл. 4).

Интенсивность послеоперационной боли статистически значимо не различалась в покое и при движении в 1-е ($p = 0,725$ и $p = 0,665$, тест Манна—Уитни) и 2-е сутки после операции ($p = 0,358$ и $p = 0,797$, тест Манна—Уитни) в группах пациенток, получавших в послеоперационном периоде нефопам (МН) и не получавших этот препарат (М).

Время первого требования анальгетика статистически значимо меньше в группе М по сравнению с группами К и МН ($p < 0,001$ и $p = 0,009$, тест Манна—Уитни (табл. 5)). Данное различие, вероятно, обусловлено тем, что пациенткам в группе М перед окончанием операции для обезболивания вводили только кетопрофен, в то время как в группах К и МН в дополнение к кетопрофену — парацетамол и нефопам соответственно, что приводило к более выраженному анальгетическому эффекту. Не исключено, что причиной относительного удлинения времени до первого требования анальгетика в группе К может быть также временной промежуток между возникновением потребности в обезболивании и непосредственным введением препарата медперсоналом.

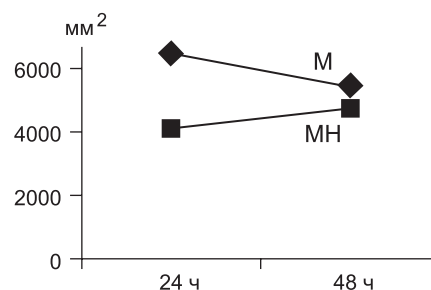


Рис. 1. Площади зон кожной гипералгезии в группах М и МН через 24 и 48 ч после операции, Ме.

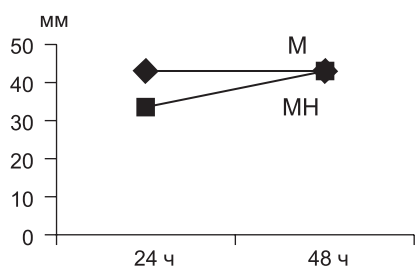


Рис. 2. Отношение площади зон кожной гипералгезии к длине раны в группах М и МН через 24 и 48 ч после операции, Ме.

В группах МН и М расход морфина в течение 1-х суток после операции статистически значимо не различался (см. табл. 5).

Частоты побочных эффектов в группах М и МН представлены в табл. 6. Побочные эффекты в группе К не оценивали из-за гетерогенности анальгезии в ней.

Статистически значимых различий между группами по частоте развития большинства побочных эффектов не выявлено. В группе МН у пациенток, получавших в послеоперационном периоде нефопам, статистически значимо чаще по сравнению с большими группы М отмечали развитие тахикардии. Возникновение ощущений жара и повышенной потливости, по-видимому, сопутствовали введению нефопама (статистическая тенденция — $p < 0,1$). Наличие нарушений мочеиспускания не учитывалось, так как всем больным выполнена катетеризация мочевого пузыря.

Следует отметить, что меньшее — на 14 мг (37%) потребление морфина, отмеченное в группе пациенток с дополнительным введением нефопама, не было не только статистически, но и клинически значимым, так как мы не наблюдали уменьшения частоты развития побочных эффектов в группе МН. Необходимо отметить, что этот феномен довольно часто наблюдается при использовании различных неопиоидных анальгетиков, поэтому клиническая ценность опиоидсберегающего эффекта весьма спорна [15].

Не найдено статистически значимых различий между площадями зон кожной гипералгезии в группах М и МН как через 24 ч (6425 (3525; 9025) и 4125 (2100; 5962,5) мм², $p = 0,066$, тест Манна—Уитни), так и через 48 ч после операции (5437,5 (3200; 10959) и 4700 (2000; 8650) мм², $p = 0,431$, тест Манна—Уитни), хотя статистическая тенденция ($p < 0,1$) к меньшей площади через 24 ч в группе с применением нефопама отмечена (рис. 1).

При сравнении отношений площади зон кожной гипералгезии к длине раны в группах М и МН статистически значимых различий также не найдено и через 24 ч (43,2 (18,4; 62,2) и 33,2 (17,5; 49,5) мм, $p = 0,207$, тест Манна—Уитни) и через 48 ч после операции (42,6 (17,5; 68,8) и 43,3 (17,6; 45,3) мм, $p = 0,612$, тест Манна—Уитни) (рис. 2).

Мы не можем подтвердить свойство нефопама уменьшать гипералгезию в указанных выше дозах у женщин после травматичных гинекологических операций, несмотря на то что наблюдали статистическую тенденцию к снижению у них площади зоны кожной гипералгезии через 24 ч после операции. Возможно это, как и отсутствие статистически значимого морфинсберегающего эффекта при использовании нефопама, обусловлено малыми выборками пациентов (группы по 20 человек). Для окончательного решения вопроса о возможности уменьшения гипералгезии и оптимальной реализации опиоидсберегающего эффекта при применении этого препарата необходимо проведение дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Обезболивание с применением мультимодального подхода способствует более адекватному купированию послеоперационной боли в ранние сроки (1—2-е сутки) после тотальной и субтотальной гистерэктомии по сравнению с рутинно применяемым обезболиванием по требованию.

2. Использование нефопама в качестве компонента мультимодальной анальгезии после тотальной и субтотальной гистерэктомии не приводит к статистически значимому снижению интенсивности послеоперационного болевого синдрома, способствует развитию тахикардии у пациенток, но статистически значимо отодвигает время первого требования морфина и сопровождается тенденцией к снижению площади зоны кожной гипералгезии в течение 1-х суток после операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tong C., Conklin D., Eisenach J.C. A pain model after gynecologic surgery: the effect of intrathecal and systemic morphine. *Anesth. Analg.* 2006; 103(5): 1288—93.
2. Leung C.C., Chang Y.M., Ngai S.W., Ng K.F., Tsui S.L. Effect of pre-incision skin infiltration on post-hysterectomy pain—a double-blind randomized controlled trial. *Anaesth. Intensive Care.* 2000; 28(5): 510—6.
3. Brandsborg B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Dan. Med. J.* 2012; 59(1): B4374.
4. Осумова Н.А., Петрова В.В. Типы боли и основные группы антиноцицептивных средств. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013; 7(1): 38—43.
5. Ng A., Smith G., Davidson A.C. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy. *Br. J. Anaesth.* 2003; 90(6): 746—9.
6. Maund E., McDaid C., Rice S., Wright K., Jenkins B., Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106(3): 292—7.
7. Kehlet H., Dahl J.B. The value of 'multimodal' or 'balanced' analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth. Analg.* 1993; 77(5): 1048—56.
8. Wu C.L., Raja S.N. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011; 377(9784): 2215—25.
9. Evans M.S., Lysakowski C., Tramer M.R. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101(5): 610—7.
10. Verleye M., Andre' N., Heulard I., Gillardin J.M. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res.* 2004; 1013(2): 249—55.
11. Tirault M., Derrode N., Clevenot D., Rolland D., Fletcher D., Debaene B. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 102(1): 110—7.
12. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс. *Анестезиология и реаниматология.* 2013; 3: 63—9.
13. Brandsborg B., Nikolajsen L., Kehlet H., Jensen T.S. Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52(3): 327—31.
14. Akkaya T., Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri.* 2009; 21(1): 1—9.
15. Elia N., Tramèr M.R. Is opioid-sparing clinically relevant? In: McQuay H.J., Kalso E., Moore R.A., eds. *Systematic reviews in pain research: methodology refined.* Seattle: IASP Press; 2008: 119—32.

REFERENCES

1. Tong C., Conklin D., Eisenach J.C. A pain model after gynecologic surgery: the effect of intrathecal and systemic morphine. *Anesth. Analg.* 2006; 103(5): 1288—93.
2. Leung C.C., Chang Y.M., Ngai S.W., Ng K.F., Tsui S.L. Effect of pre-incision skin infiltration on post-hysterectomy pain—a double-blind randomized controlled trial. *Anaesth. Intensive Care.* 2000; 28(5): 510—6.

3. Brandsborg B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Dan. Med. J.* 2012; 59(1): B4374.
4. Osipova N.A., Petrova V.V. The types of pain and basic groups of antinociceptive agents. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli.* 2013; 7(1): 38—43 (in Russian).
5. Ng A., Smith G., Davidson A.C. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy. *Br. J. Anaesth.* 2003; 90(6): 746—9.
6. Maund E., McDaid C., Rice S., Wright K., Jenkins B., Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106(3): 292—7.
7. Kehlet H., Dahl J.B. The value of 'multimodal' or 'balanced' analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth. Analg.* 1993; 77(5): 1048—56.
8. Wu C.L., Raja S.N. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011; 377(9784): 2215—25.
9. Evans M.S., Lysakowski C., Tramer M.R. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101(5): 610—7.
10. Verleye M., Andre' N., Heulard I., Gillardin J.M. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res.* 2004; 1013(2): 249—55.
11. Tirault M., Derrode N., Clevenot D., Rolland D., Fletcher D., Debaene B. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 102(1): 110—7.
12. Ovechkin A.M., Efremenko I.V. Pharmacotherapy for acute postoperative pain based on use NMDA-associated drugs. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2013; 3: 63—9 (in Russian).
13. Brandsborg B., Nikolajsen L., Kehlet H., Jensen T.S. Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52(3): 327—31.
14. Akkaya T., Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri.* 2009; 21(1): 1—9.
15. Elia N., Tramèr M.R. Is opioid-sparing clinically relevant? In: McQuay H.J., Kalso E., Moore R.A., eds. *Systematic reviews in pain research: methodology refined.* Seattle: IASP Press; 2008: 119—32.

Поступила 10.09.13

© А.А. ЕРЕМЕНКО, Е.В. ЧЕРНОВА, 2014
УДК 615.214.21.032.14:616.12-089.168.1

А.А. Еременко, Е.В. Чернова

СРАВНЕНИЕ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА И ПРОПОФОЛА ПРИ ВНУТРИВЕННОЙ СЕДАЦИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Отделение реанимации и интенсивной терапии — II ФГБУ Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, 119991, Москва, Россия

Цель. Сравнить эффективность дексмедетомидина и пропофола при кратковременной контролируемой седации и анальгезии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Методы. Открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование 55 пациентов, перенесших операции на сердце или магистральных сосудах в условиях общей анестезии. В раннем послеоперационном периоде 28 пациентам с целью седации проводили инфузию дексмедетомидина (0,2—0,7 мг/кг/ч), 27 пациентам — инфузию пропофола (0,3—2 мг/кг/ч). Анальгезию осуществляли кетопрофеном в дозе 100 мг/12 ч с добавлением 20 мг тримеперидина при степени боли ≥ 3 по 5-балльной вербальной шкале. Оценивали уровень седации и возбуждения (шкала RASS), скорость пробуждения (aldrete-score), длительность ИВЛ и пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ), потребность в опиоидах, характер и частоту побочных реакций.

Результаты. На фоне инфузии препаратов в терапевтических дозах не отмечено достоверных различий в скорости пробуждения и длительности ИВЛ. В группе пациентов с введением дексмедетомидина преимущественно регистрировали легкий и средний уровень седации, а при инфузии пропофола преобладали средний и глубокий уровни. Дексмедетомидин в достоверно большем количестве случаев обеспечивал развитие ретроградной амнезии ($p < 0,05$). В группе с введением пропофола среднесуточная доза тримеперидина была достоверно выше (в среднем 18 мг против 8 мг; $p = 0,02$) на 24%, чаще требовалось его дополнительное введение. Среди побочных эффектов преобладали брадикардия (дексмедетомидин 10 (39%), пропофол 3 (11%; $p = 0,004$); артериальная гипотензия (дексмедетомидин 9 (32%), пропофол 15 (59%; $p = 0,002$), общее недомогание: 6 (24%) в группе пропофола, 2 (7%) в группе дексмедетомидина; $p = 0,001$). Больные, получавшие дексмедетомидин, провели в ОИТ в среднем 1,1 дня, пропофол — 2,6 дня ($p = 0,006$).

Выводы. При сравнимых показателях длительности пробуждения и ИВЛ дексмедетомидин вызывал меньший уровень седации, в большей степени обеспечивал анксиолизис и возникновение ретроградной амнезии, давал самостоятельное анальгезирующее действие и меньший делириогенный эффект, позволял уменьшить время пребывания в ОИТ. Из побочных эффектов при использовании дексмедетомидина чаще наблюдалась брадикардия, пропофола — артериальная гипотензия и общее недомогание.

Ключевые слова: седация; дексмедетомидин; пропофол; кардиохирургия.

COMPARISON OF DEXMEDETOMIDINE AND PROPOFOL FOR SHORT-TERM SEDATION IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER CARDIAC SURGERY

Eremenko A. A., Chernova E. V.

Intensive Care Unit – II, Petrovsky Russian Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

Purpose of the study: To compare the efficacy of Dexmedetomidine and Propofol for short-term controlled sedation and analgesia in the early postoperative period after cardiac surgery. *Methods:* we performed open randomized prospective comparative study in 55 cardiovascular surgery patients. In the early postoperative period 28 patients received infusion of Dexmedetomidine (0.2-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per hour) while 27 patients – Propofol (0,3-2 мг/кг/час). Analgesia was carried out with Ketoprofen 100 mg/12h and additional 20 mg of Trimeperidine in case of pain intensity ≥ 3 points (5-level verbal pain score). Sedation and agitation level (RASS scale), speed of awakening (Aldrete score), duration of mechanical