

# Трансдермальные терапевтические системы ТРАНСТЕК<sup>1</sup> и ДЮРОГЕЗИК<sup>2</sup> как средства послеоперационного обезболивания в радикальной хирургии морбидного ожирения

С. Л. Эпштейн, В. Ю. Сторожев, Т. М. Азарова, Б. В. Романов,  
И. А. Саблин, В. В. Вдовин, А. Н. Мартынов, Ю. И. Яшков, Д. К. Бекузаров

*Многопрофильная клиника «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва*

## Transdermal therapeutic system TRANSTECK and DUROGESIK in postoperative analgesia after major surgery of morbid obesity

S. L. Epstein, V. Yu. Storozhev, T. M. Azarova, B. V. Romanov, I. A. Sablin, V. V. Vdovin,  
A. N. Martynov, Yu. I. Yashkov, D. K. Bekuzarov

*Multi-field Clinic "Center of Endosurgery and Lithotripsy", Moscow*

У 70 пациентов с морбидным ожирением после операций билиопанкреатического шунтирования, выполненных под эндотрахеальным наркозом севофлюраном, фентанилом, рокурониумом, была оценена эффективность послеоперационной анальгезии трансдермальными терапевтическими системами (ТТС) ТРАНСТЕК (бупренорфин) и ДЮРОГЕЗИК (фентанил). У 30 больных был использован ТРАНСТЕК, у 40 – ДЮРОГЕЗИК. Результаты исследования показали, что трансдермальные терапевтические системы ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК являются эффективными средствами послеоперационного обезболивания у больных с морбидным ожирением после операций билиопанкреатического шунтирования. *Ключевые слова:* морбидное ожирение, билиопанкреатическое шунтирование, трансдермальные терапевтические системы.

Efficacy of postoperative analgesia with transdermal therapeutic system – TRANSTECK (buprenorphine) and DUROGESIK (fentanyl) was assessed in 70 morbidly obese patients who had biliopancreatic bypass surgery under general anesthesia with sevoflurane, fentanyl, rocuronium. The 30 patients were assigned to postoperative analgesia with transteck, and in the 40 patients durogesik was administered. Our results indicate that transdermal therapeutic systems present effective postoperative pain treatment in patients with morbid obesity undergoing biliopancreatic bypass surgery. *Key words:* morbid obesity, biliopancreatic bypass surgery, transdermal therapeutic systems.

Индекс массы тела (ИМТ), превышающий 40 кг/м<sup>2</sup>, свидетельствует о наличии у пациента морбидного ожирения [10]. Наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения является хирургическое, особенно в случае развития сопутствующих и им провоцируемых коморбидных состояний, таких как сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, гиповентиляционный синдром, синдром сонного апноэ. Операция билиопанкреатического шунтирования была рекомендована Национальным институтом здоровья США как метод выбора, улучшающий течение коморбидных заболеваний и вызывающий стойкую редукцию и нормализацию массы тела [15, 26, 39].

Оптимальной методикой интраоперационной защиты пациентов при больших травматичных операциях билиопанкреатического шунтирования является комбинированная грудная эпидуральная анестезия, т. е. грудная эпидуральная анестезия в комбинации с эндотрахеальным наркозом севофлюраном или тотальной внутривенной анестезией пропофолом с ИВЛ при поддержании минимально необходимой глубины общей анестезии [5, 47]. Подобная методика анестезии эффективно защищает пациента от операционной травмы и позволяет осуществить быстрое пробуждение и мобилизацию пациентов при практически отсутствующем болевом синдроме.

<sup>1</sup> ТТС ТРАНСТЕК в настоящее время в Россию не поступает.

<sup>2</sup> Для закупки ТТС ДЮРОГЕЗИК требуется обычная лицензия, разрешающая пользоваться всеми наркотическими средствами.

Эндотрахеальный наркоз севофлюраном в сочетании с фентанилом и современными миорелаксантами рокурониумом или цисатракуриумом в условиях оптимального мониторингового контроля глубины анестезии, миорелаксации также позволяет создать условия для ранних пробуждения, экстубации и активизации [5], однако с более выраженным болевым синдромом, чем при использовании комбинированной эпидуральной анестезии, трансформирующейся в пролонгированную послеоперационную эпидуральную анальгезию.

Послеоперационная анальгезия у больных с морбидным ожирением, призванная внести значительную лепту в раннюю активизацию больных, а, следовательно, в профилактику ряда серьезных осложнений, в первую очередь тромбоэмболических и респираторных, предполагает преодоление определенных трудностей. Нейроаксиальные блокады у пациентов данной категории трудно выполнимы и не всегда удачны. Внутримышечный доступ при введении каких-либо препаратов мало приемлем ввиду недостаточности длины иглы, инвазивности и плохой прогнозируемости эффекта. Широко используемые НПВС могут повышать риск почечной дисфункции, особенно у больных с синдромом рабдомиолиза. Опиоиды, особенно вводимые в больших дозах болюсно, могут усугубить гиповентиляционный синдром и синдром сонного апноэ [9].

Наиболее часто рекомендуемая мультимодальная анальгезия включает комбинацию НПВС, парацетамола и опиоидов [9]. Известно, что клиренс парацетамола у больных с морбидным ожирением повышен, и этот препарат может быть инфузирован в дозе до 5 г в сут. Основным способом введения опиоидов, морфина, фентанила является методика анальгезии, контролируемой пациентом. Подобный подход неплохо зарекомендовал себя после операций билиопанкреатического шунтирования [5, 9].

Стремление к меньшей инвазивности, большей простоте исполнения при сохраненной эффективности обратило наше внимание на неинвазивную доставку наркотических анальгетиков с помощью трансдермальных терапевтических систем (пластырей). В настоящее время имеется определенный опыт применения трансдермальных терапевтических систем (ТТС) в кардиохирургии, торакальной, абдоминальной и ортопедической хирургии [1, 16, 28, 45].

Целью работы явилась сравнительная оценка эффективности послеоперационного обезболивания ТТС ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК после

операций билиопанкреатического шунтирования у больных с морбидным ожирением.

### Материалы и методы

70 пациентов были оперированы в условиях эндотрахеального наркоза. Среди пациентов было 60 женщин и 10 мужчин. Средний возраст составлял 36 лет (24–62 года), средняя масса тела  $139 \pm 15$  кг, ИМТ =  $52 \pm 5,0$  кг/м<sup>2</sup>, физический статус по ASA II–III. Тяжесть физического статуса усугублялась сахарным диабетом 2-го типа (15% больных), гипертонической болезнью (35%), синдромом сонного апноэ (5%), хроническим бронхитом (7%). Средняя продолжительность операций составила  $285 \pm 35$  мин. Время лечения в отделении интенсивной терапии  $40 \pm 8$  ч, средний койко-день составил  $6 \pm 1$ . Летальных исходов не было.

30 пациентам за  $18 \pm 2,0$  ч до предполагаемого окончания операции, т. е. накануне операции в 20:00–22:00, производили аппликацию ТТС ТРАНСТЕК, содержащей 30 или 40 мг бупренорфина (скорость дозирования 52,5 мкг/ч и 70 мкг/ч, что составляло соответственно 1,2 и 1,6 мг бупренорфина в сут). У 26 пациентов через 3 сут была применена 2-я ТТС ТРАНСТЕК с меньшим содержанием анальгетика – 20 мг, скоростью диффузии 35 мкг/ч и суточной дозой 0,8 мг. 40 больным в те же сроки была апплицирована ТТС ДЮРОГЕЗИК с содержанием фентанила 8,4 мг (скорость дозирования 50 мкг/ч). Всем пациентам в группе с ДЮРОГЕЗИКом через 3 дня была применена 2-я аналогичная ТТС. Время работы трансдермальных систем составляет 3 сут. Их удаление проводили за несколько часов до выписки больных. ТТС наклеивали на свободные от волосистой кожи участки кожи, как правило, в подключичной зоне или в верхней части спины. Обращали внимание на отсутствие раздражения либо скарификаций в зоне аппликации ТТС. Обезболивание ТРАНСТЕКом и ДЮРОГЕЗИКом во всех случаях комбинировали с парацетамолом (перфалганом) в стандартной суточной дозе 4 г внутривенно и лорноксикамом (ксефокамом) в дозе 24 мг в сут в 2 приема (16+8 мг) в течение 4 дней. При недостаточной эффективности обезболивания внутримышечно вводили 20 мг промедола.

Методика интраоперационного обезболивания у всех больных была идентичной. За 2 ч до транспортировки в операционную с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений подкожно вводили 0,3–0,6 мл фраксипарина. За 30 мин до доставки в операционную

назначали премедикацию дормикумом 0,1 мг/кг ИМТ внутрь. Пациентам, страдающим синдромом сонного апноэ, седативные препараты в палате не назначали.

Индукцию анестезии проводили фентанилом и пропофолом, ориентируясь на клинические признаки глубины анестезии и уровень BIS. Интубацию трахеи выполняли на фоне миоплегии эсмероном, дозируемым по ИМТ 0,6 мг/кг под контролем акселерометрии. Применяли интубационные трубки № 8 или 8,5 Portex с манжетками низкого давления. У всех больных интубация трахеи была выполнена с 1-й попытки.

Поддержание анестезии осуществляли севофлюраном в дозе  $1,0 \pm 0,25$  МАК в потоке  $O_2$  и  $N_2O=50\%$  с газотоком 2 л/мин и фентанилом. Миоплегию поддерживали эсмероном. Глубину анестезии и миорелаксации контролировали с помощью BIS-мониторинга, поддерживая уровень индекса в пределах 40–60, и акселерометрии.

ИВА проводили наркозно-дыхательным аппаратом AESTIVA/5 (DatexOhmeda) в режиме нормокапнии или умеренной гиперкапнии, в режиме контролируемом по давлению, с  $FiO_2=0,5$ . При работе с севофлюраном применяли низкочастотный вариант анестезии с газотоком 2 л/мин.

Инфузию эсмерона и введение фентанила прекращали за 30 мин до окончания операции, подачу севофлюрана и  $N_2O$  прекращали на этапе завершения кожных швов. Перед ушиванием разреза проводили надапоневротическую инфильтрацию раны ропивакаином 0,2% – 100,0. На фоне восстановления сознания, спонтанного дыхания выполняли декураризацию атропином  $0,7 \pm 0,2$  мг и прозеринем  $2,8 \pm 1,8$  мг. Экстубировали больных на фоне хорошего мышечного тонуса, оптимальных показателей МОД, АД, ЧСС,  $SpO_2$ .

Инфузионная терапия включала раствор Рингера 1500,0, рефортан 6% – 500,0. Средняя кровопотеря не превышала 500,0, диурез  $250,0 \pm 40,0$ .

Интраоперационный мониторинг обеспечивали монитором Philips Intelli Vue МК 40. Регистрировали АД прямым и непрямым методами, ЧСС, ЭКГ, динамику сегмента ST,  $SpO_2$ ,  $ETCO_2$ , BIS. Уровень миорелаксации контролировали акселерометром TOF-WATCH SX.

КОС, газы крови, концентрацию глюкозы и лактата крови исследовали аппаратом RapidLab-850 до начала анестезии, на основном этапе операции, через 30 мин после экстубации, утром 1-го послеоперационного дня, а также, при необходимости, в любое время.  $ETCO_2$  при спонтанном дыхании регистрировали капнографическим датчиком

с изменением уровня  $CO_2$  в боковом потоке (монитор Philips Intelli Vue МК 60). Оценивали уровень креатинфосфокиназы (КФК) перед операцией, в 1-е и 2-е послеоперационные сут.

В предоперационном периоде и в течение 3 послеоперационных сут оценивали величину интраабдоминального давления. Измерения проводили по общепринятой методике в мочевом пузыре с помощью датчика прямой регистрации давления монитора Philips Intelli Vue МК 40, коммутированного с катетером Foley.

Для оценки эффективности функционирования респираторной системы и ее тренинга в послеоперационном периоде применяли методику побуждающей спирометрии. Величину максимального вдоха в предоперационном периоде принимали за уровень, к которому следует стремиться уже в ближайшем послеоперационном периоде. Использовали побуждающий спирометр СОАСН 2 (DHD Healthcare).

Скорость и эффективность послеоперационной реабилитации оценивали по времени пробуждения и экстубации после завершения операции, срокам первого вставания на ноги, восстановления перистальтики кишечника и отхождения газов. Уровень болевых ощущений в послеоперационном периоде оценивали с помощью 100-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), принимая во внимание общепринятое мнение об адекватности обезболивания при уровне болевых ощущений  $\leq 30$ .

Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики. Достоверность отличий данных основывалась на величине t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средняя продолжительность операций составляла  $285 \pm 22$  мин.

Средние дозы препаратов для общей анестезии в группе больных с ТТС ТРАНСТЕК и ТТС ДЮРОГЕЗИК не отличались. Они представлены в таблице 1.

Средством вводного наркоза у всех пациентов был пропофол. Доза препарата составила  $1,50 \pm 0,12$  мг/кг АМТ. Индикатором достаточности введения индукционного агента служили клинические признаки и уровень BIS. Именно BIS позволял проводить анестезию на оптимальном уровне с использованием умеренных концентраций севофлюрана, редко превышающих 1 МАК, и средних

Таблица 1. Средние дозы препаратов для общей анестезии в группе больных с ТТС ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК

Этап	Фентанил		Рокурониум		Севофлюран (O <sub>2</sub> +N <sub>2</sub> O=50%)		BIS	
	Т	Д	Т	Д	Т	Д	Т	Д
Индукция	180±25 мкг	150±15 мкг	0,8±0,11 мг/кг ИМТ	0,8±0,10 мг/кг ИМТ			36±5	30±5
Поддержание анестезии	2,2±0,2 мкг/кг/ч АМТ	2,5±0,3 мкг/кг/ч АМТ	0,5±0,04 мг/кг/ч ИМТ	0,4±0,1 мг/кг/ч ИМТ	1,0±0,25 МАК	1,0±0,05 МАК	46±3	42±7
Всего	1200±150 мкг	1250±250 мкг	240±13 мг	220±23 мг				

Т - ТРАНСТЕК, Д - ДЮРОГЕЗИК

или несколько меньших доз фентанила, что позволило провести достаточно быструю реверсию анестезии. У нас не сложилось впечатления о пролонгировании действия средств общей анестезии на применение обеих ТТС.

Выход из анестезии у всех пациентов был гладким и достаточно быстрым. Временные параметры реабилитации и уровень болевых ощущений в раннем постнаркозном периоде у пациентов с ТТС ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК практически не отличались (табл. 2).

Качество обезболивания в последующие 3 сут послеоперационного периода, скорость мобилизации пациентов и разрешение пареза кишечника были сравнимы у больных обеих групп (табл. 3).

Показатели КОС, газов крови и лактата в 1-е послеоперационные сут через 1, 6 и 12 ч после экстубации достоверно не отличались у больных, обезболиваемых разными типами ТТС (табл. 4).

Незначительные изменения параметров КОС и газов крови на этапах исследования, по сравнению с исходным фоном, свидетельствуют о достаточной способности пациентов к эффективному спонтанному дыханию. Не резко выраженный компенсированный или субкомпенсированный респираторный ацидоз без достоверных изменений параметров P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> и ET<sub>CO</sub><sub>2</sub> вполне патогномичен для больных с избыточной массой тела. При этом показатели сатурации артериальной крови остаются на нормальном уровне при минимальной кислородной поддержке. Нормальные показатели лактата и ВЕ свидетельствуют о нормальном сердечном выбросе и эффективном периферическом кровообращении.

Максимальный объем вдоха, установленный при проведении в послеоперационном периоде побуждающей спирометрии, претерпел определенные изменения на фоне различных методик

Таблица 2. Эффективность постнаркозной реабилитации

Показатель	ДЮРОГЕЗИК	ТРАНСТЕК
Открывание глаз, мин	10±2,5	11±3,5
Экстубация, мин	13±5,4	15±3,5
Уровень боли после экстубации по ВАШ, баллы	26±4	35±8

Таблица 3. Сравнительная эффективность анальгетического эффекта двух ТТС

Показатель	ТРАНСТЕК	ДЮРОГЕЗИК
Уровень боли при ходьбе по ВАШ на 1/2/3/ сут, баллы	35±8/28±4/23±3	27±6/25±5/24±2
Подъем на ноги, ч	5±2,1	5±1,5
Шумы перистальтики кишечника, ч	15±3	14±5
Отхождение газов, ч	61±7	55±6

Таблица 4. Показатели КЩС и газов крови

Показатель	Этап Исходный уровень (FiO <sub>2</sub> =0,21)	ТРАНСТЕК (FiO <sub>2</sub> =0,3)			ДЮРОГЕЗИК (FiO <sub>2</sub> =0,3)		
		1 ч	6 ч	12 ч	1 ч	6 ч	12 ч
pH	7,37±0,08	7,33±0,02	7,33±0,05	7,34±0,05	7,29±0,10	7,32±0,08	7,35±0,07
RvCO <sub>2</sub>	52,0±9,1	50,0±4,5	54,0±4,2	53,0±4,2	55,0±3,2	56,0±3,1	51,0±4,2
PaO <sub>2</sub>	78,3±8,4	88,3±8,5	80,3±7,4	82,0±5,3	89,3±6,4	88,3±6,4	90,3±8,0
ETCO <sub>2</sub>	44,0±3,8	44,0±3,8	46,0±3,8	45,0±3,8	46,0±2,7	47,0±3,0	44,0±2,3
SpO <sub>2</sub>	95,0±1,0	96,3±1,5	96,5±1,6	96,5±1,5	97,0±1,0	97,5±0,7	96,5±1,5
BE	2,4±0,6	-3,0±0,5	-2,0±0,4	-2,0±0,2	-3,2±0,5	1,5±0,3	2,0±0,5
Лактат	1,4±0,3	1,4±0,3	1,3±0,3	1,1±0,3	1,5±0,5	1,4±0,2	1,0±0,3

послеоперационного трансдермального обезбо-  
ливания (табл. 5).

Снижение объема максимального вдоха было  
характерно для всех пациентов, независимо от  
вида ТТС. Оно было максимально выражено в 1-е  
послеоперационные сут с последующим посте-  
пенным возрастанием и стремлением к достиже-  
нию предоперационного уровня. Различий между  
группами не было отмечено, тогда как отличия  
в группах по сравнению с исходным фоном на  
всех этапах измерения совершенно очевидны.

Динамика интраабдоминального давления на  
фоне обезболевания ТРАНСТЕКом и ДЮРО-  
ГЕЗИКом представлена в таблице 6.

Исходный уровень итраабдоминального давле-  
ния у пациентов с ожирением значимо выше, чем  
у пациентов с нормальной массой тела. В дальне-  
шем отмечены лишь незначительные изменения  
интраабдоминального давления у больных обеих  
групп, свидетельствующие об отсутствии выра-  
женного пареза кишечника.

Очевидно, что применение ТТС ТРАНСТЕК  
чаще приводит к развитию побочных эффектов,  
среди которых отнюдь не безопасные: седация,  
препятствующая полноценной мобилизации, де-  
прессия дыхания. Эйфория, будучи окрашенной  
в неприятные тона, также не может быть отнесена  
к благоприятным эффектам (табл. 7).

У 6 больных с ТТС ТРАНСТЕК в первые часы  
после операции однократно применяли промедол  
20 мг внутривенно. Аналогичная тактика была ис-  
пользована у 5 пациентов с ТТС ДЮРОГЕЗИК.  
У одной пациентки с ТТС ДЮРОГЕЗИК в первые  
12 ч послеоперационного периода была проведена  
дополнительная анальгезия фентанилом методом  
КПА со следующими параметрами: болюс 20 мкг,  
локаут-интервал 15 мин, общая доза фентанила  
650 мкг.

Не было отмечено каких-либо осложнений,  
препятствующих своевременной выписке боль-  
ных из клиники на 6-е сут после операции.

### Обсуждение

Наш скромный опыт работы в бариатрической  
хирургии, заключающийся в проведении почти  
400 анестезий и послеоперационных анальгезий  
при операциях билиопанкреатического шунти-  
рования, позволяет делать определенные заклю-  
чения о сравнительной эффективности той или  
иной анестезиологической тактики. Были полу-  
чены достаточно убедительные данные о суще-  
ственном преимуществе грудной эпидуральной  
анальгезии ропивакаином 0,2% и фентанилом  
в концентрации 2 мкг/мл, проводимой в течение  
4–5 сут послеоперационного периода и обеспе-  
чивающей лучшее функционирование системы  
дыхания, желудочно-кишечного тракта и ком-  
фортное самочувствие [5]. И хотя применение  
методик регионарной анестезии и анальгезии  
у пациентов в общехирургической, акушерской  
и даже детской практике весьма приветствуется  
[20, 33, 38], нельзя сказать, что именно бари-  
атрическая хирургия является зоной широко-  
го распространения методик нейроаксиальных  
анальгезий. По-видимому, одной из причин этого  
является сложность выполнения пункции и кат-  
етеризации эпидурального пространства у па-  
циентов без видимых и пальпируемых костных  
ориентиров [37]. В нашей практике в 5% случаев  
при попытке катетеризации эпидурального про-  
странства были отмечены неудачи, что явилось  
причиной раздумий о необходимости изыскания  
альтернативных эффективных методик послеопе-  
рационной анальгезии. Кроме того, часть пациен-  
тов отказывалась от выполнения инвазивных ней-  
роаксиальных блокад, а кому-то они могут быть

Таблица 5. Максимальный объем вдоха на фоне обезболивания ТТС ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК

Этапы	ТРАНСТЕК	ДЮРОГЕЗИК
До операции, %	100	100
1-е сут, %	63±5	65±5
2-е сут, %	78±6	84±5
3-и сут, %	79±5	86±5

Таблица 6. Динамика интраабдоминального давления на фоне обезболивания ТТС ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК

Этап	ТРАНСТЕК	ДЮРОГЕЗИК
Исход, мм рт. ст.	13,3±2,5	13,2±1,5
1-й день, мм рт. ст.	15,5±2,3	14,5±2,8
2-й день, мм рт. ст.	15,7±2,1	15,5±2,0
3-й день, мм рт. ст.	15,5±2,2	15,4±1,5

Таблица 7. Побочные эффекты различных методик послеоперационной анальгезии

Методика	Тошнота, %	Рвота, %	Седация, %	Эйфория, %	Депрессия дыхания, %	Кожный зуд в зоне ТТС, %
ТРАНСТЕК	19	14	20	9	3	3
ДЮРОГЕЗИК	15	6	7	–	–	2

противопоказаны. Очевидно, в отсутствие нейроаксиальной анальгезии, эффективное обезболивание после обширных верхнеабдоминальных операций без использования опиоидов, невозможно. Назначение опиоидов «по требованию» внутримышечно, по мнению М. Ферранте [3], должно быть исключено как неэффективное. Доставка опиоидов методом КПА, которая многими позиционируется как «золотой стандарт», была с успехом использована нами в хирургии ожирения [5]. Максимально широкому внедрению в практику послеоперационной внутривенной анальгезии опиоидами методом КПА препятствует достаточно высокая стоимость специальных дозаторов и нехватка персонала, призванного контролировать работу программируемых устройств. В то же время широкое внедрение КПА анальгезии с реализацией принципа «КПА опиоидами каждому нуждающемуся» сегодня уже возможно, благодаря созданию специальных пероральных форм фентанила с биодоступностью практически равной внутривенной. Контролируемая пациентом анальгезия *per os* [21] – заманчивое, но, увы, недоступное при наших возможностях действие. Тем не менее, нам представляется целесообразным иметь в арсенале методик лечения выраженного

болевого синдрома так называемые *needle-free* технологии, комфортные для пациентов [40].

ТТС привлекли наше внимание простотой применения, неинвазивностью, способностью, будучи дозаторами с достаточно постоянной скоростью чрескожного проникновения препарата, к обеспечению постоянной концентрации анальгетика в крови. ТРАНСТЕК – ТТС бупренорфина – частичного агониста мю-рецепторов и антагониста каппа-рецепторов. Для использования доступны пластыри с содержанием препарата 20, 30 и 40 мг, характеризующиеся скоростью абсорбции через кожу 35 мкг/ч, 52,5 мкг/ч и 70 мкг/ч соответственно. Концентрация в плазме достигает минимально эффективного уровня через 12–20 ч после аппликации пластыря. Рекомендуемые показания к использованию: боли средней и высокой интенсивности при онкологических заболеваниях и хронические болевые синдромы различного генеза при безуспешной терапии другими средствами [8, 12, 23, 27]. Имеются единичные публикации об успешном применении ТРАНСТЕКа как средства послеоперационного обезболивания в кардиохирургии [1] и бариатрической хирургии [5]. Так как ТРАНСТЕК способен потенцировать действие других опиоидов, общих анестетиков, анксиолитиков, снотворных средств, мы уделяли

внимание особенностям реверсии общей анестезии на основе севофлюрана и фентанила и не отметили пролонгирования анестезии, по сравнению с пациентами, оперированными в условиях комбинированной грудной эпидуральной анестезии. При этом следует отметить, что суммарная доза фентанила при проведении эндотрахеального наркоза севофлюраном на фоне действия ТРАНСТЕКа была вдвое большей, чем при использовании комбинированной грудной эпидуральной анестезии [4].

ДЮРОГЕЗИК — ТТС фентанила, преимущественного агониста мю-опиоидных рецепторов. Минимальная эффективная обезболивающая концентрация фентанила составляет 0,3–1,5 нг/мл, время действия одной системы 72 ч. Концентрация фентанила в плазме постепенно повышается в течение 12–24 ч с последующей стабилизацией пропорционально размеру пластыря. ТТС ДЮРОГЕЗИК имеет 4 размера со скоростью высвобождения фентанила 25, 50, 75 и 100 мкг/ч. Как и все опиоидные препараты, ДЮРОГЕЗИК способен синергично действовать со средствами общей анестезии, пролонгируя период пробуждения, восстановления спонтанного дыхания. В нашем исследовании не было отмечено этого негативного явления, также как и при использовании ТРАНСТЕКа. Дозы севофлюрана и фентанила, использованные во время операции, были идентичными в обеих группах больных.

В то же время при проведении абдоминальной гистерэктомии по поводу рака в условиях эпидуральной анестезии бупивакаином на фоне аппликации ДЮРОГЕЗИКа 50 мкг/ч, степень седации пациентов в конце операции была значительно выше, чем у пациенток без применения ТТС [43]. Имеется принципиальная возможность более значительного, чем ожидаемого повышения уровня опиоида в плазме на фоне действия общего ингаляционного анестетика. Так, при ингаляционной анестезии изофлюраном плазменная концентрация фентанила была выше, чем в отсутствие ингаляционного агента при одинаковых размерах ТТС ДЮРОГЕЗИК 50 мкг/ч [35]. Объяснение этому — вазодилатация кожных сосудов в условиях действия ингаляционного анестетика и повышенная резорбция опиоида. Вполне логично, правда стоит отметить, что эти данные получены в ветеринарной клинике. Мы не проводили специальную термометрию кожных покровов, но обычная физикальная оценка пациентов во время общей анестезии севофлюраном обнаруживала теплые кожные покровы. Тем не менее,

возможная повышенная резорбция опиоидов не привела к задержке выхода из анестезии, по сравнению с больными, оперированными в условиях комбинированной эпидуральной анестезии без аппликации ТТС. Рассматривая температуру кожи как фактор, влияющий на скорость диффузии препарата в кровь, большее внимание следует уделять кожной вазоконстрикции и гипотермии, в условиях которых диффузия препарата из ТТС снижена и эффективная анальгетическая концентрация агента в плазме может быть и не достигнута.

Поскольку мы придерживаемся концепции, что анестезия не может признана адекватной без применения какого-либо метода регионарной анестезии [19], всем больным на заключительном этапе операции хирург выполнял надалопневротическую инфильтрацию операционной раны 0,2% ропивакаином. Была использована максимально разрешенная разовая доза 225 мг (110,0–120,0 — 0,2% раствора). Рутинное использование предупреждающей анальгезии НПВС на этапе премедикации и инфузия парацетамола 1 г за 30–40 мин до окончания операции в сочетании с инфильтрационной анестезией и своевременно наклеенным пластырем обеспечивали гладкий выход из анестезии с умеренными, не выше 35 по ВАШ, болевыми ощущениями. У пациентов, обезболиваемых ТТС, не исключено возникновение «прорывающихся» болей, требующих быстрой реакции в виде внутривенного, преимущественно, введения быстродействующих опиоидов. Мы отметили это явление в обеих группах пациентов и купировали боли внутривенным введением промедола 20 мг или, в одном случае на фоне действия ДЮРОГЕЗИКа, фентанилом методом КПА. Эти явления были отмечены в первые 6–12 ч после операции и в дальнейшем не рецидивировали.

Наши наблюдения соответствуют данным коллег, применявших трансдермальные системы фентанила в большой хирургии с целью послеоперационного обезболивания и отметивших необходимость введения дополнительных доз опиоидов в первые 6 ч послеоперационного периода. В дальнейшем потребность в них существенно снижалась [18, 30]. Уровень обезболивания в 1-е–3-и сут после операции был достаточным в обеих группах и не превышал 30–34, за исключением первых послеоперационных часов на фоне анальгезии ТРАНСТЕКом, когда уровень боли достигал 35 при кашле, что несколько превышает желательный.

Безусловно, выбор размера ТТС проводили эмпирически, ориентируясь на средние размеры, ТРАНСТЕК – 35 мкг/ч и 52,5 мкг/ч, ДЮРОГЕЗИК – 50 мкг/ч. Именно при использовании ТТС ДЮРОГЕЗИК такого размера после операций абдоминальных гистерэктомий в среднем через 15 ч был зарегистрирован эффективный анальгетический уровень фентанила в плазме, 0,63 нг/мл [43]. Авторы отметили, что эффективная анальгетическая концентрация фентанила в плазме поддерживается в течение 13 ч после удаления пластыря. То есть, удаляя ТТС, можно рассчитывать на достаточно стабильный уровень обезболивания в течение половины суток.

Ни в инструкциях к ТТС, использованным нами, ни в специальных справочниках [2] ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК не позиционируются в качестве средства терапии острой послеоперационной боли, более того, послеоперационная острая боль обозначена как противопоказание к применению этих ТТС. Мотивация – длительный период диффузии препаратов, 12–24 ч, до момента достижения эффективной анальгетической концентрации опиоидов в плазме [2]. И это, действительно, так, но почему же в плановой хирургии не произвести аппликацию препарата за те самые 12–24 ч до, конечно, предполагаемого момента завершения операции. В этом случае мы вправе рассчитывать на то, что к моменту завершения операции концентрация опиоида в плазме будет достаточной. Именно эти рассуждения мы и положили в основу концепции послеоперационного обезболивания больных с морбидным ожирением с помощью ТТС. В настоящее время в Европе применяется более современное и, главное, управляемое средство послеоперационного обезболивания – ионофоретическая трансдермальная система ДЮРОГЕЗИК, позволяющая доставить пациенту 80 доз фентанила по 40 мкг с интервалом 10 мин. Устройство программировано в заводских условиях и представляет собой не что иное, как чрескожный дозатор опиоида, контролируемый пациентом. Концентрация фентанила в плазме после диффузии одного болюса 40 мкг практически идентична таковой при внутривенном введении [18, 40]. Но есть ли смысл обсуждать то, что нам не дано, и, видимо, не будет дано долго. И все же отметим, что применение этой системы у 1142 больных после больших онкологических операций сопровождалось достаточным уровнем обезболивания и не обнаружило клинически значимых побочных эффектов, в том числе депрессии дыхания с частотой дыхания менее 8 [17].

Неадекватное обезболивание в послеоперационном периоде сопровождается выраженной активацией симпатoadrenalовой системы, увеличением риска ишемии миокарда, инфаркта миокарда, нарушением заживления ран. Также боль лимитирует респираторные возможности, эффективность мобилизации больных, повышает частоту пневмоний, ателектазов, тромбозов глубоких вен голени и тромбозов легочной артерии. В целом возможно ухудшение исходов оперативных вмешательств [11, 13, 36]. Для пациентов с морбидным ожирением дополнительным фактором риска при недостаточной мобилизации при плохой послеоперационной анальгезии является синдром рабдомиолиза с высоким риском развития острой почечной недостаточности [22]. Реальность этого осложнения мы ощутили в полной мере в собственной клинической практике [6]. У 3 больных после операций билиопанкреатического шунтирования развился выраженный рабдомиолиз с концентрацией КФК 23000–63000! с острой почечной недостаточностью, потребовавшей проведения нескольких сеансов гемодиализации.

Обезболивание ТТС ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК создавало в ближайшем послеоперационном периоде достаточный анальгетический фон, обусловивший возможность ранней активизации пациентов. Через 4–6 ч после завершения операции все пациенты вставали и совершали короткие марши по палате. Уровень боли при активизации несколько возрастал, но не превышал 35 при использовании ТРАНСТЕКА и 30 при использовании ДЮРОГЕЗИКА. Разумеется, во всех случаях была реализована мультимодальная анальгезия (НПВС+парацетамол+дополнительные болюсы опиоидов). На следующее утро после операции режим пациентов можно было характеризовать, как палатный, с самостоятельными походами в туалет, душ, по коридору отделения. Уровень боли по ВАШ не превышал 30. В исследуемой группе больных не было отмечено тромбозов вен ног и эпизодов тромбозов легочной артерии. Снижение частоты послеоперационных осложнений в условиях эффективной терапии острой послеоперационной боли сегодня не оспаривается [41]. Без адекватного послеоперационного обезболивания не может быть реализована концепция fast-track surgery, призванная сократить сроки пребывания пациентов в стационаре [31]. Средний койко-день больных с морбидным ожирением после операций билиопанкреатического шунтирования в нашей клинике составляет 5–6,



что, по-нашему мнению, вполне укладывается в рамки этой концепции.

Эффективное обезболивание способно предупредить выраженную депрессию легочных функций, реализующуюся в серьезные респираторные осложнения, влияющие не только на продолжительность госпитализации, но и на летальность [25, 34]. У больных с морбидным ожирением это более, чем актуально, т. к. система дыхания у этой группы пациентов весьма скомпрометирована. Потребление кислорода существенно повышено, абсолютная продукция  $\text{CO}_2$  значительно повышена, хроническая гиперкапния сочетается со снижением чувствительности дыхательного центра к  $\text{PaCO}_2$ , снижены жизненная емкость легких и функциональная остаточная емкость легких, повышено внутрилегочное шунтирование, синдром сонного апноэ и гиповентиляционный синдром встречаются значительно чаще, чем у людей с нормальной массой тела [9]. Несмотря на то что в нашей клинике был оперирован пациент с исходным уровнем  $\text{PaCO}_2 = 95$  мм рт. ст.!!!, в исследованной группе больных не было отмечено существенных отклонений параметров КЩС и газов крови от нормальных. Может быть, весьма умеренная гиперкапния. Заметны различия в показателях  $\text{PaCO}_2$  и  $\text{ETCO}_2$ , подтверждающие исходно повышенное внутрилегочное шунтирование.

Известно, что операция и общая анестезия с миорелаксантами и ИВЛ вызывают увеличение внутрилегочного шунта, ателектазирование, у пациентов с морбидным ожирением эти патофизиологические реакции развиваются уже на этапе вводного наркоза [7, 9]. В раннем послеоперационном периоде снижение ЖЕЛ и объема максимального вдоха может достигать 40% исходного уровня, что значительно превышает аналогичные изменения у больных с нормальной массой тела [9]. Послеоперационная респираторная терапия улучшает скомпрометированные легочные функции. Физиотерапия и побуждающая спирометрия – достаточно простые и действенные приемы [48]. Разумеется, их эффективное применение возможно только на фоне адекватного обезболивания. Авторы применили побуждающую спирометрию у больных с ожирением в первые 2 ч послеоперационного периода и отметили достоверно более высокие показатели жизненной емкости легких и объема максимального вдоха по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$ ) через 6 и 24 ч после операции. Никто из пациентов не испытывал сильной боли.

Побуждающая спирометрия – достаточно простой метод профилактики послеоперационных респираторных осложнений – введен нами в качестве стандарта в клиническую практику у проблемных пациентов, коими, безусловно, являются больные с морбидным ожирением. Помимо профилактики, эта методика выполняет и функцию монитора (дискретного, конечно) респираторных возможностей пациента. Мы отметили синхронные и достоверно не отличающиеся изменения объема максимального вдоха в 1-е, 2-е и 3-и сут послеоперационного периода на фоне обезболивания обеими ТТС. По сравнению с исходным уровнем этого параметра, принятого за 100%, в 1-е сут снижение составило в среднем 35–37%, 2 сут – отмечено увеличение исследуемого параметра с сохранением снижения в среднем на 16–22%. Прослеживали тенденцию к более лучшему восстановлению на фоне действия ТТС ДЮРОГЕЗИК. К 3-м сут картина значимо не изменялась. Исследование КЩС и газов крови в первые 12 ч послеоперационного периода позволяет сделать вывод об отсутствии заметных изменений исследованных параметров, по сравнению с исходным фоном, что свидетельствует о достаточной эффективности дыхания при минимальной респираторной поддержке в виде оксигенотерапии, проводимой через носовые канюли. Прекрасно представляя, что терапия послеоперационной боли опиоидами в любом виде, в том числе с помощью ТТС, может сопровождаться выраженной депрессией дыхания, усилением рестриктивных свойств легких [7, 14], нам тем не менее удалось обойти эти подводные камни без потерь, по-видимому, благодаря комплексному подходу в виде ранней мобилизации на фоне эффективной анальгезии и использования побуждающей спирометрии. Применение «грудной» физиотерапии способно еще более улучшить ситуацию, в частности повысить возможности побуждающей спирометрии [46].

Разрешение пареза кишечника и профилактика развития синдрома интраабдоминальной гипертензии, в полной мере это касается большой бариатрической хирургии, является важной составляющей концепции быстрой реабилитации пациентов [31]. Применение морфина по методике КПА у больных с морбидным ожирением после операций открытого гастрешунтирования сопровождалось достаточно длительным парезом кишечника, первое отхождение газов было через 74 ч, а полное восстановление пассажа по кишечнику через 106 ч [44]. Пролонгирование пареза кишечника при использовании опиоидов для

послеоперационного обезболивания в торакальной и верхнеабдоминальной хирургии, по сравнению с эпидуральной анальгезией, отметили и другие авторы [29]. Мы также прежде установили более раннее разрешение пареза кишечника после операций билиопанкреатического шунтирования на фоне грудной эпидуральной анальгезии, по сравнению с КПА анальгезией фентанилом и ТТС ТРАНСТЕК [5]. Сравнивая 2 ТТС ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК, мы не отметили сколь-либо значимых различий при оценке времени разрешения пареза кишечника. Шумы перистальтики отчетливо выслушивали через 15 ч при действии ТРАНСТЕКа и 14 – ДЮРОГЕЗИКа. Нормальный пассаж по кишечнику восстановился соответственно через 61 и 55 ч. Вероятно, негативное действие опиоидов на моторику кишечника было нивелировано ранней активизацией и быстрым началом перорального приема воды и жидких питательных смесей. На этом фоне интраабдоминальное давление в течение 3 сут в обеих группах значимо не изменялось, хотя было повышенным и исходно, но это характерно для больных с ожирением [9, 32]. Благодаря своевременному разрешению пареза кишечника, всем пациентам удалось избежать развития синдрома интраабдоминальной гипертензии, чреватого развитием полиорганной недостаточности [32, 42].

Рассматривая различные варианты послеоперационного обезболивания, в том числе такие удобные для исполнения и неинвазивные, как трансдермальные терапевтические системы, нельзя не забывать о побочных эффектах, среди которых имеются не только неприятные, но и небезопасные, а также весьма опасные. При работе с ТТС ТРАНСТЕК побочные эффекты встречались достаточно часто. Почти у 20% пациентов были отмечены тошнота, рвота и избыточная седация. Нередко пациенты (9%) отмечали эйфорию, в некоторых случаях она носила радужный характер, но встречались и эйфории с негативным оттенком. Такие безобидные реакции, как кожный зуд в месте аппликации пластыря, встретились в 3% случаях. Побочное действие неопасное, но способное «отравить жизнь». И, наконец, у 2 пациентов (3%) была зарегистрирована депрессия дыхания с явлениями гиперкапнии, гипоксемии, избыточной седации. В обоих случаях была уменьшена площадь пластыря путем подворачивания (в отношении ТРАНСТЕКа такие действия возможны, в отличие от ДЮРОГЕЗИКа), проведена вспомогательная неинвазивная масочная вентиляция, уменьшились седация, нормализовались

показатели дыхания, оксигенации и газов крови. При использовании ТТС ДЮРОГЕЗИК побочных эффектов было существенно меньше. Значительно менее выраженная седация отмечена в 7% случаев, не было зарегистрировано эпизодов депрессии дыхания и эйфорий. Лишь в 2% случаев при снятии пластыря наблюдалась эритема в зоне аппликации с зудом небольшой интенсивности. 15% пациентов жаловались на тошноту и у 6% была отмечена рвота.

Очевидно, что наиболее часто встречались такие побочные эффекты, как тошнота и рвота. Вероятно, не стоит все эти случаи относить только к побочным эффектам ТТС, т. к. в послеоперационном периоде можно увидеть много эметогенных факторов. В первую очередь, сама операция, назогастральные зонды, определенную лепту способны внести и НПВС, стандартно используемые в схеме мультимодальной послеоперационной анальгезии.

Достаточно большой опыт применения ТТС фентанила – ДЮРОГЕЗИКа – позволяет заключить, что побочные эффекты могут наблюдаться более, чем у 10% пациентов. Их спектр весьма обширен: диарея, тошнота, парез кишечника, сухость во рту, сомноленция, астения, потливость, головные боли, усталость, отсутствие аппетита, головокружение, галлюцинации, страхи, депрессия, диспноэ, гиповентиляция, апноэ, задержка мочеиспускания и даже афазия [24]. Из этого следует, что послеоперационная анальгезия ТТС с опиоидами не может быть признана абсолютно безопасной (а есть что-либо абсолютно безопасное в медицине и анестезиологии, в частности?), и пациенты с апплицированными пластырями ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК требуют определенного внимания персонала.

### Заключение

Трансдермальные терапевтические системы ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК являются эффективными средствами послеоперационного обезболивания при операциях билиопанкреатического шунтирования у больных с морбидным ожирением.

Необходимо планировать аппликацию пластырей за 17–19 ч до момента предполагаемого завершения операции. Выбор размера ТТС осуществляется эмпирически, но, имея в виду, что усилить анальгетический потенциал ТТС можно, а убавить, особенно при применении ДЮРОГЕЗИКа, нет, целесообразно применять ТТС со средним

содержанием препаратов, для ТРАНСТЕКА – 52,5 мкг/ч, для ДЮРОГЕЗИКА – 50 мкг/ч.

Согласно концепции многокомпонентной анальгезии необходимо комбинировать ТТС с нестероидными противовоспалительными препаратами, парацетамолом и инфльтрацией краев послеоперационной раны при ее ушивании 0,2% ропивакаином. Нельзя исключить эпизодов «прорывов боли» в раннем послеоперационном периоде, что требует быстрой реакции в виде

внутривенного введения опиоида промедола или фентанила болюсно, или методом КПА.

Применение ТТС ТРАНСТЕК и ДЮРОГЕЗИК может сопровождаться побочными эффектами, свойственными опиоидам. Для снижения частоты тошноты и рвоты целесообразно плановое применение ингибиторов рецепторов 5-НТЗ серотонина. Обезболивание ТТС ДЮРОГЕЗИК сопровождается меньшим числом побочных эффектов.

### Литература

1. Еременко А. А., Урбанов А. В., Аветисян М. И. Применение трансдермальной терапевтической системы бупренорфина «транстек» для обезболивания в ранние сроки после кардиохирургических операций // Анестезиология и реаниматология. 2006; 5: 40–44.
2. *Справочник Видаль*. Лекарственные препараты в России. 2007. 1618 с. АстраФарм-Сервис.
3. Ферранте М., ВейдБонкор Т. Послеоперационная боль. Медицина. 1998.
4. Эпштейн С. Л. Сравнительная эффективность и безопасность современных методик анестезии и послеоперационной анальгезии в хирургии морбидного ожирения. *Cop-silium Medicum* // Хирургия. 2008; 2: 12–20.
5. Эпштейн С. Л., Сторожев В. Ю., Азарова Т. М. и др. Периоперационное анестезиологическое обеспечение больных с морбидным ожирением при операциях билиопанкреатического шунтирования // Вестник интенсивной терапии. 2008; 3: 69–73; 4: 31–36.
6. Яшков Ю. И., Эпштейн С. Л., Романов Б. В., Саблин И. А. Синдром длительного раздавливания с исходом в острую почечную недостаточность после операции по поводу сверхожирения // Анналы хирургии. 2006; 2: 78–80.
7. Adams J., Murphy P. Obesity in anaesthesia and intensive care // Br. J. Anaesth. 2000; 85(1): 91–108.
8. Aurilio C., Pace M., Passavanti M. Transdermal buprenorphine combined with spinal morphine and naropin for pain relief in chronic peripheral vasculopathy // *Minerva Anesthesiol.* 2005; 71: 445–449.
9. Bellamy M., Struys M. Anaesthesia for the overweight and obese patient // Oxford University Press. 2007. 108 p.
10. Bray G. Pathophysiology of obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 55(Suppl): 488–494.
11. Breivik H. Postoperative pain management: why is it difficult to show that it improves outcome? // *E. J. A.* 1998; 15: 748–751.
12. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2003; 133: 9–14.
13. Carr D., Goudas L. Acute pain // *Lancet.* 1999; 353: 2051–2058.
14. Chawla G., Drummond G. Fentanyl decreases end-expiratory lung volume in patients anaesthetized with sevoflurane // *Br. J. Anaesth.* 2008; 100: 411–414.
15. Cheah M., Kam P. Obesity: basic science and medical aspects relevant to anaesthetists // *Anaesthesia.* 2005; 60: 1009–1021.
16. Chelly J. An iontophoretic fentanyl HCL patient-controlled transdermal system for acute postoperative pain management // *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6: 1205–1214.
17. Chelly J., Grass J., Houseman T., Minkowitz H., Pue A. The safety and efficacy of fentanyl patient-controlled transdermal system for acute postoperative analgesia: a multicenter, placebo-controlled trial // *Anesth. Analg.* 2004; 98: 427–433.
18. Covino B., Scott D., McClure J. Handbook of epidural anaesthesia and analgesia. 1999; 207 p.
19. Dalens B. Regional anaesthesia in the morbidly obese patient: children. XXVIII annual ESRA congress // *Highlights in regional anaesthesia and pain therapy.* 2009; 238–243.
20. Eberhart L. Patient controlled analgesia techniques: oral / transmucosal PCA. XXVIII annual ESRA congress // *Highlights in regional anaesthesia and pain therapy.* 2009; 160–161.
21. Ettinger J., Marcilio C., Santos-Filho P., Azaro E., Mello C., Fahel E., Batista P. Rhabdomyolysis: diagnosis and treatment in bariatric surgery // *Obes Surg.* 2007; 17: 525–532.
22. Evans H., Easthope S. Transdermal buprenorphine // *Drugs.* 2003; 63: 1999–2010.
23. Fentanyl transdermal official FDA information, side effects and use (<http://www.drugs.com/pro/fentanyl-transdermal.htm#A02A9CB6-35CF-4F01-A980-C3733E0F861A>).
24. Fernandez A., DeMaria E., Tichansky D. Experience with over 3000 open and laparoscopic procedures: multivariate analysis of factors related to leak and resultant mortality // *Surg. Endosc.* 2004; 18: 193–197.

25. *Greenway S., Greenway F., Klein S.* Effects of obesity surgery on non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Arch. Surg.* 2002; 137: 1109–1113.
26. *Griessinger N., Sittl R., Likar R.* Transdermal buprenorphine in clinical practice—a post-marketing surveillance study in 13179 patients // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21(8): 1147–1156.
27. *Hartrick C., Bourne M., Gargiulo K., Damaraju C., Vallow S., Hewitt D.* Fentanyl iontophoretic transdermal system for acute-pain management after orthopedic surgery: a comparative study with morphine intravenous patient-controlled analgesia // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006; 31( 6): 546–554.
28. *Heller A.* Optimizing clinical pathways using regional anaesthesia. Refresher course lectures. Madrid, Euroanaesthesia. 3–6 June 2006. P. 1–6.
29. *Howell P., Gambling D., Pavy T.* Patient-controlled analgesia following caesarean section under general anaesthesia: a comparison fentanyl with morphine // *Can. J. Anaesth.* 1995; 42: 41–45.
30. *Kehlet H.* Fast-track surgery—the role of anaesthesiologist and perioperative pain management. Refresher course lectures. Munich. 2007. P. 153–155.
31. *Lambert D., Marceau S., Forse R.* Intra-abdominal pressure in the morbidly obese // *Obes. Surg.* 2005; 15: 1225–1232.
32. *Leykin Y.* Regional anaesthesia in the morbidly obese patients—perioperative consideration. XXVIII annual ESRA congress // Highlights in regional anaesthesia and pain therapy. 2009. P. 226–233.
33. *Lopez J., Sung J., Anderson W.* Is bariatric surgery safe in academic centers? // *Am. Surg.* 2002; (68): 820–823.
34. *Malavasi L.M., Augustsson H., Jensen-Waern M., Nyman G.* The effect of transdermal delivery of fentanyl on activity in growing pigs // *Acta Vet. Scand.* 2005; 46(3): 149–157.
35. *Miaskowski C., Crews J., Ready L., Paul S., Ginsberg B.* Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management // *Pain.* 1999; 80: 23–29.
36. *Nielsen K., Guller U., Susan M., Streele S., Stephen M., Klein S., Greengrass R., Pietrobon R.* Influence of obesity on surgical regional anesthesia in the ambulatory setting: an analysis Of 9038 blocks // *Anesthesiology.* 2005; 102: 181–187.
37. *Rainaldi M.P.* Regional anaesthesia in the morbidly obese obstetric patient. XXVIII annual ESRA congress // Highlights in regional anaesthesia and pain therapy. 2009. P. 234–237.
38. *Rasheid S., Banasiak M., Gallagher S.* Gastric bypass is an effective treatment for obstructive sleep apnea in patients with clinically significant obesity // *Obes. Surg.* 2003; 13: 58–61.
39. *Rawal N., Langford R.* Current practices for postoperative pain management in Europe and the potential role of the fentanyl HCL iontophoretic transdermal system // *EJA.* 2007; 24(4): 299–308.
40. *Rogers A., Walker N., Schug S., McKee A., Kehlet H., van Zandert A.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural and spinal anaesthesia: results from overview of randomized trails // *B M J.* 2000; 321: 1–12.
41. *Schein M., Wittmann D., Aprahamian C.* The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure // *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 180: 745–753.
42. *Siafaka L., Rellia P., Argyra E., Iakovidou N., Sykiotis C., Vadalouka A.* Pharmacokinetic profile and efficacy of fentanyl transdermal delivery system for acute postoperative pain after intra-abdominal gynecologic surgery for cancer // *Pain Practice.* 2004; 4(2): 98–104.
43. *Swenson B., Hollenbeak C., Koltun W.* Hospital costs and risk factors associated with complications of the ideal pouch anastomosis // *Surgery.* 2002; 132(4): 767–773.
44. *Viscusi E., Reynolds L., Chung F., Atkinson L., Khanna S.* Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain: a randomized controlled trail // *JAMA.* 2004; 291: 1333–1341.
45. *Westerdahl E., Lindmark B., Eriksson T.* Deep-breathing exercises reduce atelectasis and improve pulmonary function after coronary artery bypass surgery // *Chest.* 2005; 128: 3482–3488.
46. *Wulf H.* Combined epidural with general anaesthesia vs. general anaesthesia alone in major abdominal surgery. XXVI annual ESRA congress. Valencia, Spain, September 12–15, 2007. P. 238–239.
47. *Zoremba M., Dette F., Gerlach L., Wolf U., Wulf H.* Short-term respiratory physical treatment in the PACU and influence on postoperative lung function in obese adults // *Obes. Surg.* 2009; 19: 1346–1354.