

Левченко О.К.<sup>1</sup>, Шулушко Е.М.<sup>1</sup>, Гемджян Э.Г.<sup>1</sup>, Городецкий В.М.<sup>2</sup>

## ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

<sup>1</sup>ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, 123995, Москва

Цель исследования — создание оптимальной схемы (с минимизацией доли наркотических анальгетиков и не влияющей на гемостаз) мультимодальной послеоперационной анальгезии при хирургическом лечении гематологических больных с тромбоцитопенией.

Материалы и методы. В поисковое проспективное сравнительное и контролируемое исследование включили 27 пациентов с приобретенными тромбоцитопениями, которым выполнена лапароскопическая спленэктомия. Используя шкалы оценки боли NRS (10 баллов) и VAS (100 баллов), изучали анальгетические свойства и опиоидсберегающий эффект трех схем обезболивания: 1) у 7 больных нефопам (20 мг/сут) + тримеперидин; 2) у 10 пациентов парацетамол (4 г/сут) + тримеперидин; 3) у 10 больных парацетамол + глюкокортикостероиды (в рамках лечения основного заболевания). Оценивали влияние нефопама и парацетамола на функциональные свойства тромбоцитов и гемостаз, мониторируя уровень тромбоцитов и показатели тромбоэластограммы (ТЭГ).

Результаты. Применение схемы парацетамол + тримеперидин сопровождалось эффективным уменьшением послеоперационной боли (ниже 5 баллов по NRS). У больных, получавших ГКС в рамках терапии основного заболевания до операции и продолжавших их получать в послеоперационном периоде, болевой синдром менее выражен (2—3 балла по NRS). Использование нефопама не только уступало по обезболивающему эффекту парацетамолу, но и вызывало частые побочные эффекты. Расход тримеперидина при применении нефопама составил в среднем 43 мг/сут, при назначении парацетамола — 28 мг/сут, при комбинации парацетамола и ГКС — 20 мг/сут. Таким образом, ГКС в рамках лечения основного заболевания существенно уменьшают потребность в опиоидных анальгетиках. Данные ТЭГ и мониторинг числа тромбоцитов не выявили отрицательного влияния нефопама и парацетамола на состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза.

Заключение. Нефопам и парацетамол могут использоваться у больных с тромбоцитопенией, поскольку не влияют на гемостаз и количество тромбоцитов. Применение в послеоперационном периоде схемы обезболивания парацетамол + тримеперидин у пациентов, получающих ГКС, обеспечивает максимальное снижение болевого синдрома при наименьшем расходе наркотических анальгетиков.

Ключевые слова: гематология; спленэктомия; боль; обезболивание; гемостаз; тромбоцитопения; проспективное исследование.

## THROMBOCYTOPENIA AND POSTOPERATIVE ANALGESIA

Levchenko O.K.<sup>1</sup>, Shulutko E.M.<sup>1</sup>, Gemjan E.G.<sup>1</sup>, Gorodetsky V.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hematology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125167, Moscow, Russian Federation; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, 123995, Moscow, Russian Federation

**OBJECTIVE:** To develop effective and safe measures of postoperative multimodal analgesia (optimizing the use of narcotic analgesics) in surgical treatment of hematological patients with thrombocytopenia.

**DESIGN:** A pilot and prospective comparative controlled study.

**METHODS:** We studied 27 patients with acquired thrombocytopenia who underwent laparoscopic splenectomy. Three schemes of anesthesia were used: 1) Nefopam 20mg/day +trimeperidin (n = 7); 2) Paracetamol 4 g / day + trimeperidin (n = 10); 3) paracetamol + trimeperidin + glucocorticosteroids (GC) (through treatment of the underlying disease) (n = 10). Analgesic properties and effect of each scheme were assessed according to a rating scale of pain NRS (10 points) and VAS (100 points) studied. Additionally we evaluated the effect of nefopam and paracetamol on the functional properties of platelets and hemostasis, platelet levels while monitoring and indicators of thromboelastogram (TEG).

**RESULTS:** Application of paracetamol + trimeperidin accompanied with effectively reducing of postoperative pain (less than 5 points on the NRS). The level of postoperative pain was lower in patients who were treated with corticosteroids within the therapy of the underlying disease before surgery and who continued to receive it in postoperative period (2-3 points NRS). Nefopam use in the perioperative period is not only inferior to the analgesic effect of paracetamol, but also causes frequent side effects. Consumption of narcotic analgesic — trimeperidin when applying nefopam averaged 43mg/day, the appointment of paracetamol — 28mg/day, using a combination of paracetamol + GC — 20mg/day. Thus, GC within the underlying disease treatment substantially reduces the need for opioid analgesics. A monitoring of the number of platelets and TEG did not show negative effect of paracetamol and nefopam on platelet and plasma hemostasis.

**CONCLUSIONS:** Nefopam and paracetamol may be used in patients with thrombocytopenia, as do not affect the hemostasis and platelet count. Application of postoperative analgesia scheme paracetamol + trimeperidin in patients receiving corticosteroids provides the maximum reduction of pain with the least consumption of narcotic analgesics.

**Key words:** hematology; splenectomy; pain; anesthesia; hemostasis; thrombocytopenia; a prospective study.

Тромбоцитопения — часто встречающийся симптом не только у пациентов с заболеваниями системы крови (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — ИТП, апластическая анемия — АА, лимфосаркома, сублейкемический миелоз и др.), но и у больных с инфекционными заболеваниями (вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, мононуклеоз), а также у беременных при развитии преэкламп-

сии или HELLP-синдрома [1]. Кроме этого, тромбоцитопения может наблюдаться как осложнение приема разных лекарственных препаратов (гепарининдуцированная тромбоцитопения, цитостатическое и миелодепрессивное действие противотуберкулезных и противоопухолевых химиотерапевтических препаратов, отдельных антибиотиков). Благодаря развитию трансфузиологии и разработ-

ке новых путей коррекции нарушений системы гемостаза появилась возможность оперативного лечения больных с тромбоцитопенией: выполняются различные общехирургические, ортопедические и другие оперативные вмешательства [2].

Наиболее частой лечебно-диагностической операцией при заболеваниях системы крови является спленэктомия — СЭ [3, 4]. Последняя широко применяется при приобретенных тромбоцитопениях, встречающихся при ИТП (болезнь Верльгофа), угнетении пролиферации клеток костного мозга (АА, отдельные формы острых и хронических лейкозов, лимфосаркома), а также других формах, обусловленных механической травмой тромбоцитов (при спленомагии) [5].

Первая спленэктомия при ИТП открытым способом была выполнена у нас в стране А.Н. Бакулевым в 1927 г., а в 1991 г. проведена первая лапароскопическая СЭ французским профессором В. Delaitre [6]. При ИТП селезенка вырабатывает антитромбоцитарный патологический иммуноглобулин G, непосредственно участвующий в разрушении тромбоцитов. Показанием к началу терапии ИТП является наличие выраженного геморрагического синдрома при числе тромбоцитов ниже  $10\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$ . Первой линией терапии ИТП является назначение глюкокортикоидов (ГКС) в дозе 1 мг на 1 кг массы тела в течение 2—3 нед с последующей постепенной отменой. В случае первично-резистентного к ГКС течения болезни проводится терапия внутривенным иммуноглобулином (ВИГ). Терапией второй линии является СЭ — на сегодняшний день признанная наиболее эффективным методом лечения ИТП (80% ремиссий, длительность более 5 лет у 32%) [7, 8].

Существует многолетний опыт эффективного применения СЭ при апластической анемии — заболевании, при котором имеет место резкое нарушение костно-мозгового кроветворения, угнетение созревания всех трех ростков кроветворения, что приводит к глубокой периферической панцитопении. Удаление селезенки сопровождается положительной динамикой течения заболевания у 73,3% больных с нетяжелой АА и у 18,2% с тяжелой АА. 3- и 5-летняя выживаемость больных с нетяжелой АА после СЭ составила 80%. СЭ в программе комбинированной терапии АА у взрослых больных в сочетании с циклоспорином А рассматривается как метод лечения нетяжелой АА, альтернативный антилимфоцитарному глобулину. СЭ при тяжелой АА может быть включена в программу лечения на первом этапе в случаях непереносимости антилимфоцитарного глобулина или его отсутствия, а на втором этапе лечения с целью преодоления резистентности к проводимой терапии [9—11].

При отсутствии противопоказаний (большие размеры селезенки, спасный процесс в брюшной полости) лапароскопическая СЭ предпочтительна по сравнению с открытой СЭ, так как является менее травматичным методом [12]. При использовании лапароскопического метода быстрее происходит восстановление после операции, сокращаются сроки госпитализации [13].

С целью разработки эффективной и безопасной схемы периперационного обезболивания при хирургическом лечении тромбоцитопенических пациентов выполнено настоящее исследование.

#### Информация для контакта:

Левченко Ольга Константиновна;

#### Correspondence to:

Levchenko O.K.; e-mail: levchenkokp@rambler.ru

**Материал и методы.** В исследование вошло 27 пациентов (16 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 29 до 63 лет, медиана 48 лет, имевших тромбоцитопению, обусловленную различными гематологическими заболеваниями (12 пациентов страдали ИТП, 4 — АА, 6 — различными видами лимфом или лимфосарком, у 5 был диагностирован сублейкемический миелоз). В течение 2013 г. им выполнено анестезиологическое пособие при проведении лапароскопической СЭ в отделении анестезиологии и реаниматологии Гематологического научного центра Минздрава России (Москва). Все пациенты имели исходно число тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , а у 11 из 27 пациентов количество тромбоцитов было ниже  $36 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Физическое состояние пациентов оценивали по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA): 10 пациентов оценены как ASA III (с тяжелым системным некомпенсированным заболеванием), 17 — ASA II (с системными расстройствами средней тяжести). У 6 пациентов наблюдался геморрагический синдром в виде экхимозов на коже, носовых, десневых кровотечений, у остальных — геморрагическая сыпь на коже. Все пациенты имели сопутствующие хронические заболевания, среди которых наиболее часто регистрировались осложнения терапии ГКС: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь (нередко обусловленная развитием медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга). Кроме того, регистрировали хронический гастрит, хронический бронхит, мочевую инфекцию, варикозное расширение вен нижних конечностей. Все оперативные вмешательства выполняли в плановом порядке. Особенностью предоперационного осмотра анестезиологом был сбор информации относительно наличия хронического болевого синдрома у пациента, употребление им наркотических и ненаркотических анальгетиков. В качестве предоперационной подготовки проводилась гастропротекторная терапия (ингибиторы протонной помпы — омепразол), профилактика инфекционных (использование антимикробных препаратов широкого спектра действия, как правило, цефалоспоринов III или IV поколения за 20—30 мин до операционного разреза) и тромбозэмболических (тугое бинтование нижних конечностей накануне операции) осложнений; при глубокой анемии (Hb ниже 70 г/л) трансфузии эритроцитарной массы. 10 пациентам, которые до операции получали ГКС, с целью коррекции аутоиммунной тромбоцитопении и профилактики надпочечниковой недостаточности, проводили терапию ГКС (преднизолон в дозе 0,5—1 мг/кг внутривенно капельно до или сразу после индукции анестезии). В случае выраженного геморрагического тромбоцитопенического синдрома проводили трансфузию концентрата тромбоцитов в терапевтической дозе (1 единица на 10 кг массы тела) непосредственно перед началом оперативного вмешательства. У 3 из 27 пациентов кровопотеря составила 700—800 мл, у остальных была либо минимальная, либо 100—400 мл. Четкой связи величины кровопотери с глубиной тромбоцитопении не отмечалось, чаще она зависела от наличия технических трудностей и хирургического мастерства.

В качестве премедикации пациентам за 12 ч до операции назначали феназепам 2 мг. Всем пациентам СЭ выполнялась в условиях эндотрахеальной анестезии с использованием стандартных схем: премедикация — атропин, димедрол; вводная анестезия — диприван, фентанил (дробно), миорелаксация — тракриум, листенон. Поддержание анестезии: севоран, закись азота, фентанил (дробно). Длительность анестезии от 1 ч 40 мин до 2 ч 25 мин. Интраоперационное обезболивание проводили фентанилом (от 0,5 до 1,2 мг), а за 40—50 мин до окончания операции вводили нефопам (20 мг внутривенно капельно медленно) или парацетамол (1 г внутривенно капельно).

В послеоперационном периоде проводили обезболивание нефопамом по 20 мг внутривенно капельно в течение часа каждые 4 ч (суточная доза 100 мг) или парацетамолом по 1 г внутривенно капельно каждые 6 ч (суммарная суточная доза 4 г). Изучали анальгетические свойства и опиоидсберегающий эффект трех схем послеоперационного обезболивания: 1) нефопам + тримеперидин у 7; 2) парацетамол + тримеперидин у 10; 3) ГКС + парацетамол и тримеперидин у 10. Для оценки боли через 4, 8, 12 и 18 ч после окончания операции использовали параллельно две балльные шкалы: оценочно-цифровую NRS и визуально-аналоговую VAS. При опросе по оценочно-цифровой категориальной шкалы NRS (Numeric Rating Scale) пациент да-

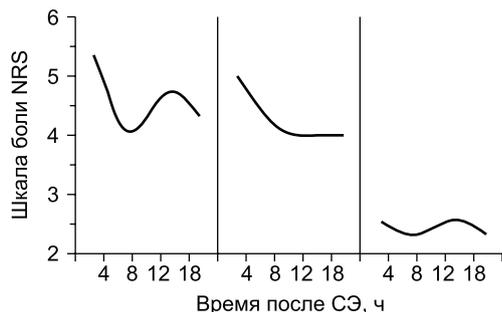


Рис. 1. Динамика изменения уровня (средние значения) боли по шкале NRS (в баллах) при трех схемах обезболивания (слева направо): 1) нефопам + тримеперидин; 2) парацетамол + тримеперидин; 3) ГКС + парацетамол и тримеперидин.

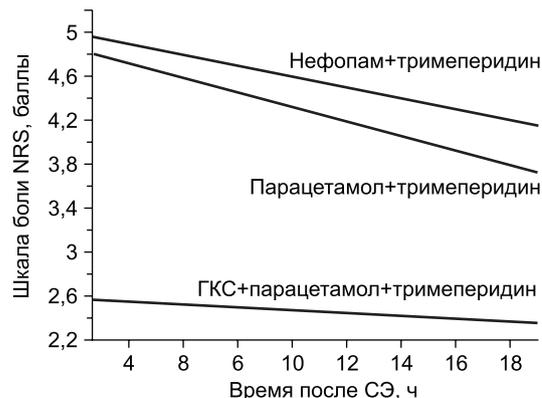


Рис. 2. Динамика изменения уровня боли по шкале NRS при трех схемах обезболивания (линейный тренд).

ет словесную оценку боли от 0 (нет боли) до 10 (максимальная боль). При использовании VAS (Visual Analog Scale) пациент отмечает на неградуированной линейке (длиной 100 мм) точку, соответствующую боли.

Исследование состояния гемостаза проводилось после выполнения СЭ (в отсутствие повышенной кровоточивости) при помощи тромбоэластографии (ТЭГ). Кровь для ТЭГ брали дважды до введения парацетамола или нефопама и через 15—20 мин после введения, что соответствовало развитию максимальной концентрации препарата. В интервале между двумя пробами не допускалось введение каких-либо других препаратов. Агрегация тромбоцитов не изучалась в связи с глубокой тромбоцитопенией. Оценивали «прирост» тромбоцитов после проведенной СЭ. С целью выявления повышенной кровоточивости у всех пациентов проводили дренирование брюшной полости, оценивали потери по дренажу в послеоперационном периоде.

**Статистический анализ.** Для оценки различия распределений показателей использовали одновыборочный (при мониторинге одной и той же группы) и двухвыборочный (для разных групп) односторонний критерий Стьюдента. Для оценки динамики изменения боли построили (по средним значениям) 3 (по числу изучаемых схем обезболивания) динамических ряда изменения показателя боли. Кривые динамики боли сопоставимы, поскольку измерения проводились для сопоставимых по значимым клинико-демографическим факторам группам в одинаковых условиях (в частности, во всех случаях через одни и те же интервалы времени после СЭ). Для расчетов использовали статистические пакеты SAS 9.3 и SPSS 16.0.2. Результаты представлены преимущественно в виде средних арифметических со стандартным отклонением.

**Результаты исследования и их обсуждение.** По данным опроса, проведенного накануне операции, никто из пациентов не испытывал хронического болевого синдрома и не применял каких-либо анальгетических препаратов. Злоупотребление алкоголем и использование запрещенных препаратов также отвергалось пациентами. Сравнение кривых боли по их динамике при трех разных схемах обезболивания показывает, что все 3 кривые имеют одну и ту же направленность изменения боли в сторону снижения от исходной величины к конечной. Для схемы обезболивания нефопам+ тримеперидин с 5,3 до 4,3 (по шкале NRS) и с 46,5 до 37,1 (по шкале VAS); для схемы парацетамол + тримеперидин с 5,0 до 4,0 (шкала NRS) и с 43,8 до 34,3 (шкала VAS); для схемы ГКС + парацетамол и тримеперидин с 2,6 до 2,3 (шкала NRS) и с 21,4 до 18,1 (шкала VAS) (рис. 1). Из приведенных данных отчетливо следует, что схема обезболивания ГКС + парацетамол и тримеперидин статистически значимо отличается от первых двух;  $p < 0,05$ . Здесь изначально уровень боли сравнительно низкий и эффективно достигается его дальнейшее снижение.

Сравнение изменения уровня боли по средним линейными трендами (рис. 2) показывает, что снижение уровня боли при использовании схемы парацетамол + тримеперидин характеризуется не только отсутствием локального пика боли к 12-и часам после операции, но и более быстрым за мониторируемый период времени снижением боли в целом по сравнению со схемой обезболивания нефопам + тримеперидин:  $-0,07$  (угловой коэффициент прямой) и  $0,65$  (коэффициент детерминации) против  $(-0,04)$  и  $0,26$ .

Сравнение расхода наркотических анальгетиков выявило, что при использовании нефопама средняя суточная доза тримеперидина составила 43 мг, парацетамола — 28 мг, при комбинации парацетамола + ГКС — 20 мг.

При использовании нефопама отмечалась синусовая тахикардия: ЧСС возрастала с  $79,86 \pm 14,23$  в 1 мин (до введения нефопама) до  $112,91 \pm 22,33$  в 1 мин ( $p = 0,006$ ) (после введения нефопама), что потребовало прекращения введения препарата и даже применения  $\beta$ -адреноблокаторов у некоторых пациентов. Вероятность связи тахикардии с быстрым введением препарата была исключена, скорость введения соблюдалась в соответствии с инструкцией по применению. Необходимо отметить, что у этих пациентов не было глубокой анемии (Hb 94—160 г/л), повышенной кровопотери (суммарно за сутки от 150 до 400 мл) и гиповолемии. Среди других побочных эффектов наблюдалась жажда, что психологически тяжело переносилось больными — в 1-е сутки после операции на брюшной полости прием жидкости per os ограничен. Наличие столь часто регистрируемых побочных эффектов при использовании нефопама вынудило нас ограничить его исследование 7 пациентами.

При применении парацетамола особое внимание уделялось изменению числа тромбоцитов, так как в литературе имеются сведения, что этот препарат способен вызывать тромбоцитопению [14, 15]. У большинства (25) оперированных больных на следующие сутки после СЭ отмечался прирост количества тромбоцитов. У двух пациентов с АА число тромбоцитов снизилось, что объяснялось в одном случае наличием добавочной селезенки, обнаруженной впоследствии при магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и резистентным течением апластической анемии — в другом.

Как видно из табл. 1, в течение 1-х суток наблюдения у всех пациентов сохранялась тромбоцитопения, т. е. уровень тромбоцитов не превышает  $150 \cdot 10^9/л$ . Существенный статистически значимый прирост количества тромбоцитов через 18 ч после СЭ был отмечен в группах

Таблица 1

## Динамика показателей тромбоцитов до и через 18 ч после СЭ

Диагноз	Количество тромбоцитов до СЭ, $\cdot 10^9/\text{л}$	Количество тромбоцитов через 18 ч после СЭ, $\cdot 10^9/\text{л}$	<i>p</i>	Трансфузии тромбоцитов
ИТП ( <i>n</i> = 12)	37,67 ± 26,65	100,1 ± 43,59	0,002	-
Сублейкемический миелоз ( <i>n</i> = 5)	43,2 ± 35,21	88,4 ± 18,88	0,035	-
АА ( <i>n</i> = 4)	37 ± 4,2	34,5 ± 13,4	0,825	+
Лимфомы ( <i>n</i> = 6)	88,75 ± 44,89	116 ± 42,29	0,411	-

пациентов с ИТП, миелодиспластическим синдромом, сублейкемическим миелозом. Увеличение количества тромбоцитов наблюдалось также в группе пациентов с лимфомами, однако оно не было статистически достоверным. В группе больных АА уровень тромбоцитов оставался низким, быстрого прироста не наблюдалось, именно поэтому периперационно этой группе пациентов выполнялись заместительные трансфузии тромбоцитов.

Особый интерес представляют результаты исследования влияния анальгетиков на гемостаз. Данные выполненной до и после введения нефопама ТЭГ (табл. 2) подтверждают отсутствие достоверного воздействия этого анальгетика на гемостаз. При использовании парацетамола по данным ТЭГ (табл. 3) отмечалась статистически незначимая тенденция к гиперкоагуляции. Оценка объема послеоперационной кровопотери по дренажу показала, что объем отделяемого был весьма небольшим и практически одинаковым как при использовании нефопама (136 ± 95,3 мл/сут), так и парацетамола (158,9 ± 102,3 мл/сут). Кровотечений в послеоперационном периоде не возникало.

В качестве иллюстрации приводим два клинических наблюдения.

**П а ц и е н т Н.**, 29 лет. Диагноз — ИТП, в качестве терапии второй линии выполнена лапароскопическая СЭ. Число тромбоцитов в начале операции было  $36 \cdot 10^9/\text{л}$ . Интраоперационная кровопотеря минимальна. Трансфузия концентрата тромбоцитов не проводилась, ГКС не вводились. За 40 мин до окончания операции внутривенно капельно медленно введено 20 мг нефопама, затем нефопам вводили в послеоперационном периоде каждые 4 ч (суммарная доза 100 мг/сут). При проведении ТЭГ получены следующие значения: до введения нефопама R 15,6 мин, K 8,9 мин, angle 23,2 градуса, MA 40,3 мм и на пике действия препарата: R 14,1 мин, K 6,8 мин, angle 28,7 градуса, MA 41 мм (рис. 3). Таким образом, введение нефопама не оказало какого-либо значительного влияния на гемостаз. Число тромбоцитов через 18 ч после операции составило  $130 \cdot 10^9/\text{л}$ , потери по дренажу 50 мл за сутки. При оценке боли по шкалам VAS и NRS через 4, 8, 12, 18 ч после операции получены следующие результаты: 52 и 5, 43 и 4, 67 и 7, 25 и 3 балла соответственно. Таким образом, эффективность обезболивания была достаточной. Расход наркотического анальгетика (тримеперидина) составил 40 мг/сут. Однако наблюдался побочный эффект применения нефопама — зарегистрирована синусовая тахикардия до 120 в 1 мин и жажда. При этом признаков гиповолемии не было, объем инфузионной терапии составил 3000 мл за первые послеоперационные сутки.

Таблица 2

## Показатели тромбоэластограммы при обезболивании нефопамом

Параметр тромбоэластограммы	Норма	До введения нефопама	После введения нефопама
R, мин	9—27	14,57 ± 4,39	13,14 ± 4,85
K, мин	2—9	6 ± 3,05	6 ± 2,31
Angle, градусы	22—58	33,43 ± 14,02	36 ± 11,75
MA, мм	44—64	48,71 ± 11,04	46,57 ± 10,44
CI	-3—3	0,86 ± 1,3	1,75 ± 1,4

Таблица 3

## Показатели тромбоэластограммы при обезболивании парацетамолом

Параметр тромбоэластограммы	Норма	До введения парацетамола	После введения парацетамола
R, мин	9—27	20 ± 2,8	14 ± 7,78
K, мин	2—9	10,5 ± 2,12	5 ± 2,31
Angle, градусы	22—58	21,5 ± 4,95	31,5 ± 3,54
MA, мм	44—64	41,5 ± 10,61	47 ± 4,24
CI	-3—3	-1 ± 2	-2,3 ± 3,05

**П а ц и е н т к а Х.**, 36 лет. Диагноз — ИТП, в качестве терапии второй линии выполнена лапароскопическая СЭ. Тромбоциты на начало операции составили  $16 \cdot 10^9/\text{л}$ . На операционном столе введен преднизолон 50 мг, в связи с выраженным спонтанным геморрагическим синдромом перелит концентрат тромбоцитов (7 ед.). Интраоперационная кровопотеря минимальна. За 40 мин до окончания операции введен парацетамол 1 г внутривенно капельно, затем повторно каждые 6 ч (суммарная доза 4 г в сутки). При проведении ТЭГ на высоте действия парацетамола получены следующие значения: до введения парацетамола R 22,2 мин, K 8,8 мин, angle 24,9 градуса, MA 48,6 мм; после введения парацетамола: R 20,1 мин, K 5,3 мин, angle 29,7, MA 49,7 мм. По дренажу за сутки выделилось 100 мл серозно-геморрагического отделяемого. На следующий день число тромбоцитов составило  $170 \cdot 10^9/\text{л}$ . Таким образом, не выявлено отрицательного действия парацетамола на систему гемостаза. При оценке боли по шкалам VAS и NRS через 4, 8, 12, 18 ч после операции получены следующие результаты: 25 и 3, 10 и 1, 22 и 2, 31 и 3 балла соответственно. Из них следует, что на всем протяжении первых послеоперационных суток вследствие применения ГКС и парацетамола боль оставалась слабой. Наркотические анальгетики не использовались. Побочных эффектов не наблюдалось.

У больных с заболеваниями системы крови, при которых глубокая тромбоцитопения и нарушения плазменного гемостаза являются частыми клиническими проявлениями, широко распространенные в анестезиологической практике методы обезболивания, такие как регионарная анестезия, НПВП абсолютно противопоказаны в связи с высоким риском возникновения геморрагических осложнений. Люмбальная пункция может повлечь такое грозное осложнение, как эпидуральная гематома [16]. Применение НПВП у больных с низким содержанием тромбоцитов

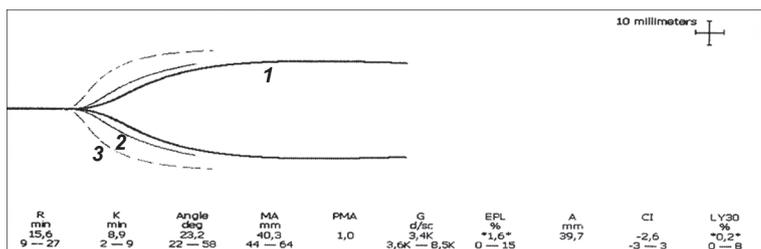


Рис. 3. Тромбозластограмма (ТЭГ) до и после введения нефопама у пациента Н. Диагноз — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, состояние после лапароскопической спленэктомии.

1 — исходная ТЭГ; 2 — ТЭГ, выполненная на высоте действия нефопама; 3 — нормальная ТЭГ.

может привести к полному подавлению их агрегации. У пациентов с тромбоцитопенией очень часты геморрагические гастриты, поэтому использование НПВП крайне нежелательно также из-за отрицательного воздействия на слизистую оболочку желудка [17]. Применение у данной категории больных селективных НПВП — ингибиторов циклооксигеназы-2, не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями [18]. Поскольку большей части пациентов до операции проводится длительное лечение ГКС, у них могут наблюдаться артериальная гипертензия, сахарный диабет (как проявление синдрома Иценко—Кушинга), т. е. заболевания, при которых еще более нежелательно использование селективных НПВП. Необходимо учитывать, что выбор обезболивания во многом зависит от травматичности самой операции. Например, кетамин используется преимущественно при операциях высокой травматичности, в то время как лапароскопическая СЭ относится к хирургическим вмешательствам низкой травматичности.

В настоящем исследовании одним из базисных препаратов мультимодальной анальгезии был выбран ненаркотический анальгетик парацетамол, дающий обезболивающий и жаропонижающий эффект. Парацетамол не подавляет активность фермента циклооксигеназы на периферии, не воздействует на слизистую желудка и не подавляет агрегацию тромбоцитов, чем выгодно отличается от НПВП. Как показало проведенное исследование, парацетамол дает достаточный анальгетический и опиоидсберегающий эффект, а также выгодно отличается тем, что не влияет (по данным ТЭГ) на тромбоцитарный и плазменный гемостаз. При использовании парацетамола не отмечено индуцированного углубления тромбоцитопении.

Для сравнения в качестве еще одного базисного препарата для мультимодальной анальгезии выбран неопиоидный анальгетик нефопам. Механизм обезболивающего эффекта нефопама заключается в подавлении обратного синапсосомального захвата серотонина, дофамина и норадреналина, усиления нисходящих тормозных серотонин- и норадренергических влияний [19]. Отрицательного воздействия на гемостаз и слизистую желудка, как у НПВП, у этого препарата не описано, однако в литературе нет данных о применении нефопама у гематологических больных, его возможного влияния на гемостаз. Результаты нашего исследования показывают, что нефопам несколько уступает парацетамолу по анальгетическим свойствам и обладает частыми побочными воздействиями (тахикардия, жажда). При этом нефопам не влияет на уровень тромбоцитов и состояние гемостаза.

Отличительной особенностью большинства пациентов с приобретенной тромбоцитопенией является исполь-

зование у них ГКС в рамках терапии основного заболевания. Во время операции необходимо продолжать введение ГКС этим пациентам, нередко увеличивая дозу. Результаты нашего исследования демонстрируют, что добавление ГКС к схеме парацетамол + тримеперидин значительно уменьшает интенсивность послеоперационной боли и позволяет значительно снизить расход наркотических анальгетиков в периоперационном периоде.

Необходимо отметить, что ГКС, помимо противовоспалительного и обезболивающего эффектов, повышают риск инфекционных осложнений вследствие иммуносупрессивного действия. По данным литературы, инфекционные осложнения (бактериемия, пневмония, парапроктит) возникали достоверно чаще у больных, которым назначали глюкокортикоидные гормоны (66,2% против 33,8%), также описана постспленэктомическая повышенная склонность к инфекционным заболеваниям [20]. В связи с этим с целью усиления обезболивания использование ГКС не оправдано, но в рамках терапии ГКС основного заболевания их применение будет способствовать оптимальному обезболиванию послеоперационного периода.

## ВЫВОДЫ

1. Комбинация парацетамола и тримеперидина — безопасная и эффективная схема послеоперационного обезболивания при хирургическом лечении пациентов с заболеваниями системы крови, сопровождающимися тромбоцитопенией.

2. Использование нефопама в периоперационном периоде сопровождается по сравнению с использованием парацетамола меньшим обезболивающим и опиоидсберегающим эффектом и частым развитием побочных явлений (тахикардия, жажда).

3. Анализ числа тромбоцитов и данных ТЭГ при использовании нефопама и парацетамола в схемах послеоперационного обезболивания не выявил достоверно значимого их отрицательного влияния на тромбоцитарный и плазменный гемостаз.

4. Оптимальный обезболивающий эффект схемы парацетамол + тримеперидин может быть получен у тех пациентов, которые получали ГКС в программе лечения основного заболевания. Применение ГКС в периоперационном периоде позволяет значительно усилить анальгетический эффект и снизить расход опиоидных анальгетиков.

### Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мамаева Н.Н., ред. *Гематология: Руководство для врачей. 2-е изд.* СПб.: СпецЛит; 2011.
2. Городецкий В.М., Лазаренко М.И., Четчин А.В. Трансфузиологическая служба многопрофильного лечебного учреждения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2007; 6: 39—42.
3. Ковалева Л.Г., Карагюлян С.Р., Колосова Л.Ю. и др. Спленэктомия при сублейкемическом миелозе. *Гематология и трансфузиология.* 2004; 5: 14—20.
4. Меликян А.Л., Колосова Л.Ю., Соколова М.А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. *Терапевтический архив.* 2013; 8: 69—76.
5. Бутров А.В., Городецкий В.М. *Общая анестезия при заболеваниях системы крови: Монография.* М.: УДН; 1986.
6. Силаев М.А., Карагюлян С.Р., Шавлохов В.С., Точенов А.В., Гржимоловский А.В., Пантелеев И.В. и др. Удаление селезенки при спленомегалии у гематологических больных. *Хирургия.*

Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012;8: 55—9.

7. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г., Афанасьев Б.В., Поспелова Т.И., Зарицкий А.Ю. и др. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология*. 2010; 3: 36—45.
8. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И., Колосова Е.Н. Пути совершенствования терапии первичной иммунной тромбоцитопении. *Гематология и трансфузиология*. 2012; Прил. 3: 52.
9. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.И. Эффективность циклоспорина А в лечении взрослых больных апластической анемией. *Терапевтический архив*. 2001; 7: 56.
10. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.Н., Виноградова М.А., Кохно А.В., Карагулян С.Р. и др. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии. *Терапевтический архив*. 2006; 8: 52—7.
11. Савченко В.Г., Михайлова Е.А., Любимова Л.С. Сравнительная эффективность спленэктомии и терапии антилимфоцитарным глобулином у больных апластической анемией. *Терапевтический архив*. 1990; Прил. 7: 76.
12. Tanoue K., Okita K, Akahoshi T, Konishi K., Gotoh N., Tsutsumi N. et al. Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases. *Surgery*. 2002; 131 (1): 318—23.
13. Worni M., Schudel H., G@uller U. Elective splenectomy in adults — preparation, operation, and postoperative treatment. *Ther. Umsch*. 2013; 70 (3): 171—6.
14. Moulis G., Sommet A., Sailler L., Lapeyre-Mestre M., Montastruc L. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012; 23 (6): 490—4.
15. Bougie D.W., Benito A.I., Sanchez-Abarca L.I., Torres R., Birenbaum J. Acute thrombocytopenia caused by sensitivity to the glucuronide conjugate of acetaminophen. *Blood*. 2007; 109 (8): 36—8.
16. McLure H.A., Trenfield S., Quereshi A., Williams J. Post-splenectomy thrombocytopenia: implications for regional analgesia. *Anaesthesia*. 2003; 58 (11): 1106—10.
17. Tielemans M.M., van Rossum L.G., Eikendal T., Focks J.J., Laheij R.J., Jansen J.B. et al. Gastrointestinal symptoms in NSAID users in an 'average risk population': results of a large population-based study in randomly selected Dutch inhabitants. *Int. J. Clin. Pract*. 2014; 68 (4): 512—9.
18. Морган-мл. Дж.Эдв., Михаил М.С., Мари М.Дж. *Клиническая анестезиология*. 4-е изд. М.: БИНОМ; 2011.
19. Lee J.H., Kim J.H., Cheong Y.K. The analgesic effect of nefopam with fentanyl at the end of laparoscopic cholecystectomy. *Korean J. Pain*. 2013; 26 (4): 361—7.
20. Виноградова М.А., Клясова Г.А., Трушина Е.Е., Устинова Е.Н., Михайлова Е.А. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии. *Гематология и трансфузиология*. 2007; 4: 16—21.
4. Melikyan A.L., Kolosova L.Y., Sokolova M.A. et al. Role of splenectomy in treating myelofibrosis patients. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 8: 69—76. (in Russian)
5. Butrov A.V., Gorodetskiy V.M. *General Anesthesia in Blood Diseases: Monograph*. Moscow: UDN; 1986. (in Russian)
6. Silaev M.A., Karagyulyan S.R., Shavlokhov V.S., Tochenov A.V., Grzhimolovskiy A.V., Pantelev I.V. et al. Splenectomy in splenomegaly in hematological patients. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2012; 8: 55—9. (in Russian)
7. Maschan A.A., Rummyantsev A.G., Kovaleva L.G., Afanas'ev B.V., Pospelova T.I., Zaritskiy A. Yu. et al. Recommendations of the Russian Council of Experts on the diagnosis and treatment of patients with primary immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya*. 2010; 3: 36—45. (in Russian)
8. Kovaleva L.G., Pustovaya E.I., Safonova T.I., Kolosova E.N. Ways of improving the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012; Pril. 3: 52. (in Russian)
9. Mikhailova E.A., Savchenko V.G., Ustinova E.I. The effectiveness of cyclosporine A in the treatment of adult patients with aplastic anemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001; 7: 56. (in Russian)
10. Mikhailova E.A., Savchenko V.G., Ustinova E.N., Vinogradova M.A., Kokhno A.V., Karagyulyan S.R. et al. Splenectomy in the program therapy of aplastic anemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006; 8: 52—7. (in Russian)
11. Savchenko V.G., Mikhailova E.A., Lyubimova L.S. Comparative efficacy of splenectomy and treatment antilymphocytic globulin in patients with aplastic anemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1990; Pril. 7: 76. (in Russian)
12. Tanoue K., Okita K, Akahoshi T, Konishi K., Gotoh N., Tsutsumi N. et al. Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases. *Surgery*. 2002; 131 (1): 318—23.
13. Worni M., Schudel H., G@uller U. Elective splenectomy in adults — preparation, operation, and postoperative treatment. *Ther. Umsch*. 2013; 70 (3): 171—6.
14. Moulis G., Sommet A., Sailler L., Lapeyre-Mestre M., Montastruc L. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012; 23 (6): 490—4.
15. Bougie D.W., Benito A.I., Sanchez-Abarca L.I., Torres R., Birenbaum J. Acute thrombocytopenia caused by sensitivity to the glucuronide conjugate of acetaminophen. *Blood*. 2007; 109 (8): 36—8.
16. McLure H.A., Trenfield S., Quereshi A., Williams J. Post-splenectomy thrombocytopenia: implications for regional analgesia. *Anaesthesia*. 2003; 58 (11): 1106—10.
17. Tielemans M.M., van Rossum L.G., Eikendal T., Focks J.J., Laheij R.J., Jansen J.B. et al. Gastrointestinal symptoms in NSAID users in an 'average risk population': results of a large population-based study in randomly selected Dutch inhabitants. *Int. J. Clin. Pract*. 2014; 68 (4): 512—9.
18. Morgam-ml. Dzh.Edv., Mikhail M.S., Mari M.Dzh. *Clinical Anesthesiology: 4th ed*. Moscow: BINOM; 2011; book 1. (in Russian)
19. Lee J.H., Kim J.H., Cheong Y.K. The analgesic effect of nefopam with fentanyl at the end of laparoscopic cholecystectomy. *Korean J. Pain*. 2013; 26 (4): 361—7.
20. Vinogradova M.A., Klyasova G.A., Trushina E.E., Ustinova E.N., Mikhailova E.A. Infectious complications in the debut of aplastic anemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007; 4: 16—21. (in Russian)

## REFERENCES

1. Mamaeva N.N., ed. *Hematology: A Guide for Physicians*. 2nd ed. St. Petersburg: SpetsLit; 2011. (in Russian)
2. Gorodetskiy V.M., Lazarenko M.I., Chechetkin A.V. *Transfusion service multidisciplinary hospital. Problemy sotsial'noy gigieny, zdorovookhraneniya i istorii meditsiny*. 2007; 6: 39—42. (in Russian)
3. Kovaleva L.G., Karagyulyan S.R., Kolosova L.Yu. et al. Splenectomy and others at subleukemic mielozе. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2004; 5: 14—20. (in Russian)

Received. Поступила 17.04.14