

Анализ эффективности изолированного и сочетанного назначения неопиоидных анальгетиков и адъювантов при различных хирургических вмешательствах

И. В. Ефременко¹, А. М. Овечкин², М. Я. Красносельский²

¹Рязанская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, 390013, г. Рязань;
²ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, г. Москва

The analysis of effectiveness of isolated and combined prescription of non-opioid analgesics and adjuvants during different surgery

I. V. Efremenko¹, A. M. Ovechkin², M. Ya. Krasnoselskiy²

¹FSBI "Ryazan' City Clinical Hospital of Emergency Medicine", 390013, Ryazan';
²SBEI "Sechenov First Moscow State Medical University" of MHC of RF, 119991, Moscow

В статье представлены данные клинического исследования эффективности применений различных неопиоидных анальгетиков и адъювантных препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторы, с целью профилактики и лечения острого послеоперационного болевого синдрома у 347 пациентов, перенесших аппендэктомию, паховое грыжесечение, лапароскопическую холецистэктомию. Показано, что отдельные неопиоидные анальгетики (НПВС) и адъюванты (кетамин, габапентин) снижают интенсивность боли и потребность в опиоидных анальгетиках при одних хирургических вмешательствах и неэффективны при других. Комплексное назначение НПВС, кетамина и габапентина, достоверно снижает интенсивность послеоперационного болевого синдрома во всех ситуациях и позволяет отказаться от применения опиоидных анальгетиков. *Ключевые слова:* послеоперационная боль, неопиоидные анальгетики, NMDA-рецепторы.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (3): 19–28

The paper presents the results of clinical study conducted in order to compare the effectiveness of different non-opioid analgesics and adjuvants affecting the NMDA-receptors and applied for prophylaxis and management of acute postoperative pain. The study includes 347 patients undergone appendectomy, inguinal hernia repair, laparoscopic cholecystectomy. It was show that some non-opioid analgesics (NSAIDs) and adjuvants (ketamine, gabapentin) reduce pain intensity and opioid analgesics consumption for some surgical manipulations and are not effective for the other surgery. Complex prescription of NSAIDs, ketamine and gabapentin significantly reduces intensity of postoperative pain in all conditions and allows refusing from using of opioid analgesics. *Keywords:* postoperative pain, non-opioid analgesics, NMDA-receptors.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (3): 19–28 (In Russ.)

Проблема адекватности послеоперационного обезболивания с годами не теряет своей актуальности. В 2013 г. в журнале *Anesthesiology* были представлены данные проспективного когортного исследования «Интенсивность боли в первые сутки после операции», включившего 50 523 пациента 105 клиник Германии [1]. В данной работе, характеризующейся беспримерной масштабностью исследования, впервые был составлен рейтинг самых болезненных из 179 различных хирургических вмешательств. Парадоксально, но факт – самая высокая интенсивность боли в 1-е сут была отмечена после операций, традиционно относившихся

к разряду низкотравматичных (аппендэктомию, геморроидэктомию, лапароскопическая холецистэктомию и др.). Как ни удивительно, среди полостных вмешательств на первый план по интенсивности послеоперационной боли вышло кесарево сечение.

Традиционно относимая к операциям средней (а чаще малой) травматичности аппендэктомию в рейтинге болезненных операций заняла 19-е место (из 179), герниопластика при паховой грыже – 51-е, лапароскопическая холецистэктомию (ЛХЭК) – 94-е. Для сравнения: открытая нефрэктомия заняла в указанном рейтинге 107-е место, гастрэктомия – 120-е, мастэктомия с лимфодиссекцией – 146-е, радикальная открытая простатэктомия – 163-е.

Средние оценки интенсивности боли в 1-е сут после аппендэктомии, герниопластики и ЛХЭК составляли 5,9; 5,3 и 4,8 балла соответственно по

Для корреспонденции:

Овечкин Алексей Михайлович, e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Correspondence to:

Alexei Ovechkin, e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

10-балльной визуально-аналоговой шкале. Напомним, что по рекомендациям ВОЗ и Международной ассоциации по изучению боли (IASP) допустимой считается послеоперационная боль интенсивностью до 3 баллов в покое и до 4 баллов при активизации пациентов.

Основой послеоперационного обезбоживания в большинстве стран Западной Европы и Северной Америки является внутривенное введение опиоидных анальгетиков (преимущественно морфина) в режиме контролируемой пациентом анальгезии. В то же время появляется все больше данных о негативном влиянии опиоидов на течение раннего послеоперационного периода [2]. Помимо общеизвестных побочных свойств препаратов этой группы (угнетение дыхания, моторики ЖКТ, тошнота, рвота и т.п.), появились убедительные данные об их способности индуцировать отсроченную гиперальгезию с формированием острой толерантности к опиоидам [3, 4], а также вызывать послеоперационную иммуносупрессию [5].

По мнению ряда зарубежных специалистов, негативное влияние опиоидных анальгетиков на течение раннего послеоперационного периода сопоставимо с негативным влиянием самой боли [2, 6]. Все чаще высказываются мысли о необходимости разработки и внедрения в практику безопиоидных или практически безопиоидных методов послеоперационного обезбоживания [7–9].

В то же время, говоря о неопиоидной послеоперационной анальгезии, большинство авторов подразумевают различные варианты применения НПВС и парацетамола [10]. Практически нет работ, посвященных клиническим аспектам применения препаратов, оказывающих влияние на N-метил-D-аспартатовые рецепторы, играющие значимую роль в патофизиологических механизмах острой боли. В литературе имеются отдельные разрозненные сообщения, посвященные применению кетамин, сульфата магния, габапентина в схемах мультимодальной анальгезии, при этом не разработаны четкие показания к их применению, а также оптимальные сочетания этих препаратов [9, 11–14]. Все вышесказанное определило актуальность нашего исследования.

Цель исследования: повысить качество послеоперационного обезбоживания за счет комплексного применения неопиоидных анальгетиков и адъювантных препаратов, оказывающих влияние на N-метил-D-аспартатовые рецепторы.

Материал и методы

Исследование было выполнено на базе ГКБ СМП г. Рязани в 2010–2014 гг. Всего включено

347 пациентов, которые удовлетворяли критериям включения и не имели критериев исключения. Возраст пациентов $43,1 \pm 7,4$ (от 22 до 75 лет), преобладали мужчины (187). У 116 пациентов, оперированных в экстренном порядке, был диагностирован острый аппендицит. 116 пациентов были прооперированы в плановом порядке по поводу паховой грыжи; выполнялась герниопластика, в т.ч. с пластикой сеткой. 115 пациентам была проведена плановая ЛХЭК.

Оперативные вмешательства у всех больных выполнялись в условиях общей анестезии. Премедикация – 10 мг диазепама вечером накануне операции (исключая пациентов с острым аппендицитом) и 5 мг мидазолама за 20–30 мин до индукции общей анестезии (всем пациентам). Индукция общей анестезии осуществлялась введением пропофола в дозе 2–2,5 мг/кг, фентанила 2–3 мкг/кг, миорелаксант – атракуриум 0,5–0,7 мг/кг. Интубация трахеи, ИВЛ закисно-кислородной смесью (FiO_2 – 30–35%), дополнительно в течение операции проводилась инфузия пропофола со скоростью 25–60 мкг/кг/мин; болюсно фентанил по 50–100 мкг каждые 10–20 мин (доза и кратность введения подбирались индивидуально). Поддержание миорелаксации – болюсное введение атракуриума (при необходимости) каждые 20–30 мин, 0,25–0,3 мг/кг.

С помощью случайной выборки пациенты каждой нозологической формы были разделены на 6 групп в зависимости от использования в качестве дополнительного анальгетика или адъюванта того или иного препарата (табл. 1).

Оценивали следующие показатели:

а) время первого требования анальгетика после операции,

б) интенсивность боли по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) как в покое, так и при активизации (динамическая боль), спустя 3, 24 и 48 ч после операции,

в) потребность в назначении опиоидных анальгетиков, их среднесуточные дозы.

На тех же этапах измеряли площадь кожных зон вторичной гиперальгезии при помощи набора волосков Фрея («BIOSEB», Франция), (см. рис.).

При сборе данных на каждого пациента оформлялся разработанный нами «Протокол оценки эффективности профилактики и лечения болевого синдрома». Статистическую обработку результатов исследования и оформление диссертации проводили с помощью персонального компьютера Pentium III-800, статистической программы «STATISTICA 6.0», пакета программ «Microsoft Office», в частности «Microsoft Word 7.0» и «Microsoft Excel 4.0».

Таблица 1. Группы пациентов, включенных в исследование

Группы	Методика
1-я (n=58)	Кеторолак 30 мг в/в за 10–20 мин до начала операции
2-я (n=57)	Кетамин 12,5 мг в/в во время индукции анестезии + в/в инфузия 2–3 мкг/кг/мин на протяжении операции
3-я (n=58)	Сульфат магния 2,5 г в/в болюсно за 10 мин до операции, затем инфузия препарата со скоростью 0,7–0,8 мг/кг /мин
4-я (n=57)	Габапентин 300 мг <i>per os</i> за 1,5–2 ч до операции + по 300 мг 2 р/сут в течение 3 сут после операции
5-я (n=58)	Кеторолак 30 мг в/в за 20 мин до начала операции + 30 мг в/м 3 р/сут в течение 3 сут после операции + Кетамин 12,5 мг в/в во время индукции анестезии + в/в инфузия 2–3 мкг/кг/мин на протяжении операции + Габапентин 300 мг <i>per os</i> за 2 ч до операции + по 300 мг 2 р/сут в течение 3 сут после операции
6-я (n=58)	Группа сравнения – общая анестезия без дополнительного назначения анальгетиков и адъювантов, послеоперационное обезболивание – кеторолак до 90 мг/сут ± промедол 20–60 мг/сут



Измерение площади кожной зоны вторичной гипералгезии при помощи волосков Фрея

Результаты и обсуждение

1. Оценка влияния превентивного назначения НПВС на интенсивность и динамику послеоперационного болевого синдрома

Было выявлено, что у пациентов, перенесших аппендэктомию, которым превентивно вводилось 30 мг кеторолака в/в, боль возникала существенно позже после окончания операции, ее интенсивность была достоверно ниже по сравнению с пациентами, которые не получали кеторолак (табл. 2). После аппендэктомии с превентивным введением кеторолака болевой синдром во всех случаях был купирован повторным введением кеторолака, тогда как в группе сравнения 1/3 пациентов нуждалась в дополнительном введении промедола для купирования болевого синдрома.

Отличались и качественные характеристики боли. В частности, практически у всех пациентов,

которым превентивно вводился кеторолак, доминировали болевые ощущения тянущего, ноющего характера, тогда как 8 из 20 пациентов группы сравнения испытывали режущие и колющие боли, что субъективно ими переносилось значительно хуже.

При оценке площадей зон гипералгезии с помощью волосков Фрея оказалось, что к концу 1-х сут после операции они были достоверно меньше после превентивного введения кеторолака, по сравнению с пациентами группы сравнения. При этом уменьшение площадей зон гипералгезии ко 2-м сут у пациентов в подгруппе кеторолака было практически двукратным ($p < 0,05$), тогда как в группе сравнения они уменьшались лишь на 10–20% ($p > 0,05$). Выраженность вторичной гипералгезии (величина кожных зон гипералгезии) после аппендэктомии находилась в прямой зависимости с интенсивностью болевого синдрома и в обратной –

Таблица 2. Влияние кеторолака на интенсивность и динамику болевого синдрома после аппендэктомии

Показатель	Группа кеторолака (n=19)	Группа сравнения (n=20)	p
Время 1-го требования анальгетика (мин)	178±42	112±28	0,024
Интенсивность боли по ВАШ (баллы):			
– 3 ч после операции	4,9±2,2	6,4±2,5	0,039
– 24 ч после операции	2,7±1,4	4,2±1,7	0,042
– 48 ч после операции	1,61±0,7	3,5±1,3	0,067
– при выписке	0	2,6±1,2	–
Введение кеторолака (1-е сут после операции):			
– количество пациентов	19	19	–
– суточная доза (мг)	62,2±24,6	84,1±12,3	0,044
Необходимость в назначении промедола (1-е сут после операции)			
– количество пациентов	0	7	–
– суточная доза (мг)	–	28±15,5	–
Длительность назначения анальгетиков (ч)	37,4±5,5	57,6±7,4	0,038

со временем появления боли после операции (временем 1-го требования анальгетика).

Исследование эффективности превентивного введения кеторолака у пациентов, перенесших герниопластику и лапароскопическую холецистэктомию, не выявило его позитивного влияния на интенсивность и динамику послеоперационного болевого синдрома.

2. Оценка влияния периоперационного назначения препаратов, действующих на NMDA-рецепторы (кетамин и сульфата магния), на интенсивность и динамику послеоперационного болевого синдрома

Исследование эффектов введения субанестетических доз кетамина. 57 пациентам кетамин вводился во время индукции общей анестезии в фиксированной дозе 12,5 мг, с последующей непрерывной в/в инфузией в течение операции со

скоростью 4 мкг/кг/мин. При оценке послеоперационного болевого синдрома было выявлено, что у пациентов, перенесших аппендэктомию, которым во время операции вводился кетамин, боль возникала существенно позже после окончания операции, ее интенсивность была достоверно ниже по сравнению с пациентами, которые не получали кетамин (табл. 3).

У этих пациентов, так же как у пациентов в группе кеторолака, послеоперационный болевой синдром во всех случаях был купирован введением НПВС, при этом доза анальгетика была существенно ниже, чем в группе сравнения; необходимость назначения анальгетиков сокращалась почти на сутки по сравнению с группой контроля. Ни у одного пациента в подгруппе кетамина не было отмечено возникновения более агрессивного характера (режущего, колющего и т. п.).

Таблица 3. Влияние кетамина на интенсивность и динамику болевого синдрома после аппендэктомии

Показатель	Группа кетамина (n=19)	Группа сравнения (n=20)	p
Время 1-го требования анальгетика (мин)	171±40	112±28	0,028
Интенсивность боли по ВАШ (баллы):			
– 3 ч после операции	4,8±2,0	6,4±2,5	0,031
– 24 ч после операции	2,7±1,4	4,2±1,7	0,038
– 48 ч после операции	1,5±0,19	2,5±0,8	0,056
– при выписке	0	2,6±1,2	–
Введение кеторолака (1-е сут после операции):			
– количество пациентов	19	19	–
– суточная доза (мг)	46,1±14,5	84,1±12,3	0,044
Необходимость в назначении промедола (1-е сут после операции)			
– количество пациентов	0	7	–
– суточная доза (мг)	–	25,3±10,5	–
Длительность назначения анальгетиков (ч)	36,7±5,0	57,1±7,4	0,038

Зоны гиперальгезии у пациентов с аппендэктомией в подгруппе кетамина были значительно меньше, чем в группе контроля, но практически не отличались от соответствующих показателей в подгруппе кеторолака.

Как и в подгруппе кеторолака, у пациентов, которым назначался кетамин, к концу 2-х сут площадь гиперальгезии снижалась почти в 2 раза. Перед выпиской у всех пациентов в группе кетамина зоны вторичной гиперальгезии практически отсутствовали.

У пациентов, перенесших операции по поводу паховых грыж, которым во время анестезии вводился кетамин, течение послеоперационного болевого синдрома так же было более благоприятным, по сравнению с пациентами контрольной группы. По сравнению с контрольной группой, в группе кетамина болевой синдром развивался существенно позже, был менее интенсивным, значительно реже была необходимость в назначении промедола, а также требовались его меньшие дозы. Только 6 пациентов в группе кетамина отмечали боль режущего, стреляющего или раздражающего характера, тогда как в контрольной группе – 16.

В подгруппе кетамина площадь кожных зон вторичной гиперальгезии через 48 ч достоверно уменьшалась на 30-35%, тогда как в контрольной группе – лишь на 15–20%. Перед выпиской из стационара клинические признаки вторичной гиперальгезии выявлялись у 3 пациентов в группе кетамина и у 5 в группе сравнения. У всех этих пациентов сохранялись болевые ощущения и в области послеоперационной раны.

Влияние кетамина на течение послеоперационного болевого синдрома у пациентов после ЛХЭК

было не таким значительным как у больных, перенесших герниопластику. Тем не менее была отмечена тенденция к уменьшению интенсивности боли по сравнению с группой контроля.

Влияние инфузии сульфата магния во время операции на течение послеоперационного болевого синдрома.

Инфузия сульфата магния во время операции существенно не влияла на динамику послеоперационного болевого синдрома у всех изученных групп пациентов. В послеоперационном периоде большинство пациентов (50 из 58), которым проводилась инфузия сульфата магния во время операции, отмечали хорошее качество сна по сравнению с остальными больными, включенными в исследование.

3. Влияние пред- и послеоперационного назначения габапентина на интенсивность и динамику послеоперационного болевого синдрома

Наибольшее влияние габапентина на динамику и интенсивность боли было отмечено у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию (табл. 4).

Послеоперационный болевой синдром после ЛХЭК у пациентов, которым назначался габапентин, возникал существенно позже и был менее интенсивным по сравнению с пациентами контрольной группы. В большинстве случаев он хорошо купировался введением кеторолака, в группе габапентина ни одному пациенту не потребовалось назначения промедола. В дальнейшем болевой синдром регрессировал.

Следует отметить, что в группе габапентина ни у одного пациента не возникло болевого синдрома

Таблица 4. Влияние габапентина на динамику и интенсивность болевого синдрома после ЛХЭК

Показатель	Группа габапентина (n=19)	Группа сравнения (n=19)	p
Время 1-го требования анальгетика (мин)	168±52	124±44	0,037
Интенсивность боли по ВАШ (баллы):			
– 3 ч после операции	2,9±1,8	4,4±1,9	0,029
– 24 ч после операции	1,9±1,1	3,7±1,6	0,036
– 48 ч после операции	1,2±0,6	2,0±1,4	0,031
– при выписке*	0	1,4±1,1	–
Введение кеторолака (1-е сут после операции):			
– количество больных	15	19	0,056
– суточная доза (мг)	51,6±8,2	83,9±6,1	0,027
Необходимость в назначении промедола (1-е сут после операции)			
– количество больных	0	7	–
– суточная доза (мг)	–	23,3±8,6	–
Длительность назначения анальгетиков (ч)	28,6±9,4	55,2±26,4	0,038

* Боль в области правой ключицы и правом надплечье.

в области правого надплечья и правой ключицы, тогда как в контрольной группе такой болевой синдром отмечался у 4 больных, начиная со 2-х сут после операции, и сохранялся при выписке.

При оценке зон гиперальгезии с помощью волосков Фрея их площадь была достоверно меньше в основной (габапентин) группе по сравнению с контрольной. Ко 2-м сут после операции площадь зон гиперальгезии уменьшалась в среднем на 50–60% в группе габапентина, тогда как в контрольной группе – на 20–30%.

Периоперационное назначение габапентина существенно не влияло на интенсивность и динамику болевого синдрома, а также площадь кожных зон вторичной гиперальгезии после аппендэктомии и герниопластики.

Перед выпиской (через 6 дней после операции) в группе габапентина болевые ощущения невысокой интенсивности, тянущего, саднящего характера в области раны после аппендэктомии сохранялись у 4 пациентов основной группы (в контрольной группе – тоже у 4). После герниопластики аналогичные жалобы предъявляли 3 и 5 пациентов соответственно.

4. Анализ эффективности сочетанного назначения НПВС и препаратов, оказывающих влияние на NMDA-рецепторы, на течение послеоперационного болевого синдрома

Задачей последнего этапа исследования являлась оценка эффективности послеоперационной аналгезии при сочетанном использовании препаратов, влияющих на разные механизмы развития болевого синдрома (мультиמודальная аналгезия).

58 пациентам перед операцией комплексно назначались габапентин, кеторолак и кетамин в вышеуказанных дозировках.

После аппендэктомии у пациентов группы мультиמודальной аналгезии болевой синдром был менее выраженным и развивался существенно позже, чем в группе сравнения (табл. 5).

Кроме того, ни одному больному не потребовалось назначения промедола; потребность в аналгетиках в основной группе составила в среднем чуть более суток, тогда как в контрольной группе – практически 2,5 сут. При выписке ни один пациент не жаловался на боли в области послеоперационной раны, тогда как в контрольной группе – 4 пациентов испытывали боли малой интенсивности (у них же сохранялись зоны кожной гиперальгезии).

У пациентов, перенесших операции по поводу паховых грыж, которым проводилась мультиמודальная аналгезия, послеоперационный болевой синдром был значительно менее выраженным по сравнению с больными контрольной группы (табл. 6). Потребность в аналгетиках в группе мультиמודальной аналгезии была существенно меньше; ни в одном случае не понадобилось введение промедола. Перед выпиской (в среднем через 6 дней после операции) незначительный болевой синдром сохранялся у 1 пациента в группе мультиמודальной аналгезии и у 5 – в группе сравнения.

Послеоперационный болевой синдром после ЛХЭК у пациентов, которым проводилась мультиמודальная аналгезия, протекал более благоприятно, чем в группе сравнения: боль возникла существенно позже, была менее интенсивной (табл. 7). Ни одному пациенту в группе

Таблица 5. Влияние мультиמודальной аналгезии на интенсивность и динамику болевого синдрома после аппендэктомии

Показатель	Группа мультиמודальной аналгезии (n=20)	Группа сравнения (n=20)	p
Время 1-го требования аналгетика (мин)	198±39	112±28	0,028
Интенсивность боли по ВАШ (баллы):			
– 3 ч после операции	4,2±2,1	6,4±2,5	0,031
– 24 ч после операции	2,4±1,6	4,2±1,5	0,018
– 48 ч после операции	1,4±1,2	2,5±1,3	0,024
– при выписке	–	0,6±0,2	–
Введение кеторолака (1-е сут после операции):			
– количество пациентов	19	19	–
– суточная доза (мг)	63,2±3,4	84,1±12,3	0,029
Необходимость в назначении промедола (1-е сут после операции)			
– количество пациентов	0	7	–
– суточная доза (мг)	–	25,5±8,8	–
Длительность назначения аналгетиков (ч)	26,9±5,8	57,1±7,4	0,036

Таблица 6. Влияние мультимодальной анальгезии на интенсивность и динамику болевого синдрома после герниопластики

Показатель	Группа мультимодальной анальгезии (n=19)	Группа сравнения (n=19)	p
Время 1-го требования анальгетика (мин)	206±54	130±42	0,029
Интенсивность боли по ВАШ (баллы):			
– 3 ч после операции	3,9±2,0	6,2±2,0	0,031
– 24 ч после операции	2,5±1,7	4,4±1,7	0,032
– 48 ч после операции	1,4±0,4	3,5±1,6	0,027
– при выписке	4,6±1,2	2,8±1,3	0,021
Введение кеторолака (1-е сут после операции):			
– количество больных	19	19	–
– суточная доза (мг)	68,3±6,4	88,1±2,9	0,022
Необходимость в назначении промедола (1-е сут после операции):			
– количество больных	–	16	–
– суточная доза (мг)	–	26,8±10,2	–
Длительность назначения анальгетиков (ч)	27,4±2,9	65,0±15,4	0,028

Таблица 7. Влияние мультимодальной анальгезии на интенсивность и динамику болевого синдрома после ЛХЭК

Показатель	Группа мультимодальной анальгезии (n=19)	Группа сравнения (n=19)	p
Время 1-го требования анальгетика (мин)	197±59	124±44	0,029
Интенсивность боли по ВАШ (баллы):			
– 3 ч после операции	2,2±1,6	4,4±1,9	0,021
– 24 ч после операции	1,2±0,7	3,4±1,6	0,026
– 48 ч после операции	0,8±0,6	2,0±1,5	0,024
– при выписке*	0	1,4±1,1	–
Введение кеторолака (1-е сут после операции):			
– количество больных	13	19	0,053
– суточная доза (мг)	29,1±6,6	83,9±6,1	0,027
Необходимость в назначении промедола (1-е сут после операции):			
– количество больных	0	7	–
– суточная доза (мг)	–	23,3±8,4	–
Длительность назначения анальгетиков (ч)	21,4±6,2	55,4±27,1	0,027

мультимодальной анальгезии не потребовалось дополнительного введения промедола, ни один не жаловался на боли в правом плече или надплечье.

Ко 2-м сут после аппендэктомии площадь кожных зон гипералгезии в группе мультимодальной анальгезии уменьшалась более чем на 30%, тогда как в группе сравнения – на 10–20%. Перед выпиской у всех пациентов в группе мультимодальной анальгезии не было выявлено зон гипералгезии (в группе контроля – у 4).

Через 48 ч после герниопластики в группе мультимодальной анальгезии площадь зон гипералгезии уменьшилась на 25–35%, тогда как в группе сравнения – на 15–20%. Перед выпиской из стационара клинические признаки вторичной гипералгезии в группе мультимодальной анальгезии выявлялись у 1 пациента (у 3 – в группе кетамина и у 5 в группе сравнения).

У пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, ко 2-м сут после операции площадь зон гипералгезии уменьшалась в среднем на 35–40% в основной группе, а в группе сравнения – только на 20–30%. Перед выпиской ни у одного из пациентов не выявлялось зон вторичной гипералгезии при исследовании с помощью волосков Фрея в местах установки эндоскопических портов.

Таким образом, периоперационная мультимодальная анальгезия оказалась наиболее эффективной при всех оперативных вмешательствах (изученных в настоящем исследовании); ее эффективность при аппендэктомии превышала эффективность кеторолака, при герниопластике превосходила эффективность кетамина, при ЛХЭК – превышала эффективность габапентина.

Настоящее исследование ставило своей целью изучение возможности дополнительного

назначения анальгетиков и адъювантов с целью профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома. Традиционно в качестве препаратов предупреждающей анальгезии рассматриваются НПВС [15]. Однако в нашем исследовании превентивное в/в введение 30 мг кеторолака сопровождалось снижением интенсивности боли только у пациентов, перенесших аппендэктомию, параллельно у них же было отмечено достоверное уменьшение площадей зон вторичной гиперальгезии. Подобного эффекта не наблюдали при герниопластике и ЛХЭК.

Более оптимистичные результаты были получены при изучении препаратов, оказывающих непосредственное действие на NMDA-рецепторы. Кетамин в субанестетических дозах (болюс 12,5 мг с последующей в/в инфузией во время операции со скоростью 3–4 мкг/кг/мин) не вызывал негативных эффектов, характерных для применения данного препарата в дозах для индукции общей анестезии (галлюцинации, гиперсаливация и др.). При этом низкие дозы кетамина характеризовались антигиперальгезивным действием (за счет блокады фенциклидиновых рецепторов внутренней поверхности ионных каналов NMDA-рецепторов) и, вероятно, потенцировали эффект интраоперационно вводимого фентанила [16]. В послеоперационном периоде было выявлено существенное снижение интенсивности послеоперационного болевого синдрома, особенно после аппендэктомии и герниопластики, а также уменьшение площадей зон вторичной гиперальгезии.

Следует отметить, что при герниопластике по поводу паховой грыжи существует вероятность хирургического повреждения бедренно-полового нерва (*n. genitofemoralis*), который, проходя через большую поясничную мышцу, направляется к паховой области. Нерв является смешанным (чувствительные волокна иннервируют кожу в верхней трети передней и внутренней поверхностей бедра). По данным Haroutiunian S. et al. [17], нейропатическая боль после операций по поводу паховой грыжи развивается у 7–12% пациентов. На фоне введения кетамина у пациентов с герниопластикой отмечалось более «мягкое» восприятие послеоперационного болевого синдрома, в частности, реже возникали боли стреляющего, жгучего характера, которые характерны для повреждения нервных волокон. При выписке болевой синдром сохранялся у меньшего числа пациентов, что снижало риск его хронизации.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что кетамин, участвуя в модуляции болевого синдрома, препятствует развитию нейропатического компонента боли у пациентов, перенесших герниопла-

стику по поводу паховой грыжи, благодаря чему снижается риск трансформации болевого синдрома в хронический.

Интраоперационная инфузия сульфата магния не оказала существенного влияния на течение послеоперационного болевого синдрома при всех изученных оперативных вмешательствах. Однако наше исследование влияния сульфата магния на интенсивность послеоперационной боли имело определенные ограничения. В частности, в большинстве работ данной тематики авторы рекомендуют продолжение внутривенной инфузии данного препарата в течение 24–48 ч послеоперационного периода [18, 19]. Первоначально дизайн нашего исследования также предусматривал пролонгацию инфузии сульфата магния на послеоперационный период, однако мы столкнулись с непреодолимыми организационно-техническими трудностями осуществления такой инфузии в палатах хирургических отделений. В связи с этим, от первоначальных замыслов пришлось отказаться. Не исключено, что 48-часовая инфузия магнестии была бы более эффективной в отношении снижения интенсивности послеоперационной боли. В настоящее время доказано, что снижение концентрации ионов Mg^{2+} в плазме коррелирует с увеличением интенсивности боли не только в послеоперационном периоде, но и при остром инфаркте миокарда, остром панкреатите, с интенсивностью боли в родах и т. д. [20, 21]. Выраженность гипомагниемии усиливается с повышением травматичности хирургического вмешательства [22]. Таким образом, дальнейшие исследования эффективности сульфата магния в качестве компонента схем мультимодальной анальгезии представляются нам перспективными.

У пациентов, перенесших ЛХЭК, включение габапентина в премедикацию и послеоперационную схему лечения боли существенно снижало выраженность болевого синдрома и площадь кожных зон вторичной гиперальгезии вокруг мест установки эндоскопических портов. Кроме того, пациенты, получавшие габапентин, не имели жалоб на послеоперационную боль в области правой ключицы и правого надплечья, по сравнению с пациентами контрольной группы. Как известно, болевые ощущения указанной локализации возникают в результате раздражения правого диафрагмального нерва высоким внутрибрюшным давлением при наложении карбоксиперитонеума. То есть боль подобного типа имеет характер нейропатической. Габапентин, благодаря своим свойствам модуляции ноцицепции (на спинальном уровне), является эффективным препаратом для предупреждения нейропатической боли после ЛХЭК [23].

Финальной задачей нашего исследования являлась оценка сочетанного использования габапентина, кеторолака и кетамина с целью профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома (принцип мультимодальной анальгезии). Эта комбинация оказалась эффективной у всех изученных категорий пациентов. Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность применения принципов мультимодальной анальгезии в схемах послеоперационного обезболивания. Разумное, патогенетически обоснованное сочетание препаратов с различными механизмами действия позволяет достичь адекватного обезболивания практически без использования опиоидных анальгетиков. Полагаем, что эти принципы могут быть использованы и у пациентов, перенесших более травматичные хирургические вмешательства.

Выводы:

1. Превентивное (до начала операции) внутривенное введение кеторолака сопровождалось снижением интенсивности болевого синдрома после аппендэктомии, увеличением времени 1-го требования анальгетика, снижением потребности в анальгетиках.
2. Периоперационное введение субанестетических доз кетамина уменьшало площадь кожных зон вторичной гиперальгезии, снижало интенсивность болевого синдрома и потребность в анальгетиках после аппендэктомии и герниопластики, но не оказывало позитивного влияния на динамику болевого синдрома после лапароскопической холецистэктомии.
3. Пред- и послеоперационное назначение габапентина не оказывало позитивного влияния на интенсивность и динамику послеоперационного болевого синдрома после аппендэктомии и герниопластики, но достоверно увеличивало время 1-го требования анальгетика, снижало интенсивность боли, а также исключало появление болевых ощущений в области надплечья и правой ключицы у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию.
4. Сочетанное периоперационное назначение кеторолака, габапентина и субанестетических доз кетамина характеризовалось максимальным анальгетическим эффектом, превосходящим эффект каждого из препаратов по отдельности, что позволяло отказаться от назначения опиоидных анальгетиков и полностью купировать болевой синдром к моменту выписки пациентов.

Литература

1. Gerbeshagen H., Aduckathil S., Van Wijck A., Peelen L., Kalkman C., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013; 118: 934–944.
2. Oderda G., Evans S., Lloyd J. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients. *J. Pain Symptom Manage*. 2003; 25: 276–283.
3. Chia Y., Liu K., Wang J. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can. J. Anaesth*. 1999; 46: 872–877.
4. Xuerong Y., Yuguang H., Xia Y. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesth. Analg*. 2008; 107: 2032–2037.
5. Gottschalk A., Sharma S., Ford J. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth. Analg*. 2010; 110: 1636–1643.
6. Wheeler M., Oderda G., Ashburn M. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systemic review. *J. Pain*. 2002; 3: 159–180.
7. Маячкин Р. Б. Неопиоидные анальгетики в терапии боли после обширных хирургических вмешательств: Дисс. ... канд. мед. наук, М., 2006.
8. Kehlet H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome – from here to where? *Reg. Anesth. Pain Med*. 2006; 31: 47–52.
9. Овечкин А. М. Неопиоидная фармакотерапия острой послеоперационной боли. В кн.: Анестезиология и интенсивная терапия: 21 взгляд на проблемы XXI века. М.: Бином; 2011: 90–107.
10. Гельфанд Б. Р., Кириенко П. А. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания. *Вестник интенсивной терапии*. 2002; 4: 1–5.
11. Ежевская А. А., Прусакова Ж. Б., Загреков В. И., Овечкин А. М. Влияние инфузии сульфата магния в сочетании с блокадой поясничного сплетения и внутримышечным введением кеторолака на течение послеоперационного периода у пожилых больных после операций на тазобедренном суставе. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2012; 1: 15–20.
12. Launo C., Bassi C., Spagnolo L. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2004; 70: 727–738.
13. Turan A., White P., Karamanlioglu B. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth. Analg*. 2006; 102: 175–181.
14. Urban M., Ya Deau J., Wukovits B. Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial. *HSSJ*. 2008; 4: 62–65.
15. Овечкин А. М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома. Патогенетические основы и клиническое применение. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
16. De Kock M., Lavand'homme P., Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period: is there place for ketamine? *Pain*. 2001; 92: 373–380.
17. Haroutiunian S., Nikolajsen L., Finnerup N. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*. 2013; 154: 95–102.
18. Tramer M., Schneider J., Marti R., Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1996; 84: 340–347.

19. Koinig H., Wallner T., Marhofer P. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth. Analg.* 2004; 87: 206–210.
 20. Nowak L., Bregestovski P., Ascher P. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984; 307: 462–465.
 21. Weissberg N., Schwartz G., Shemesh O. Serum and intracellular electrolytes in patients with and without pain. *Magnes. Res.* 1991; 4: 49–50.
 22. Sanchez-Capuchino A., McConachie I. Perioperative effect of major gastrointestinal surgery on serum magnesium. *Anaesthesia.* 1994; 49: 912–914.
 23. Clivatti J., Sakata R., Issy A. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. *Rev.Bras.Anesthesiol.* 2009; 59: 87–98.
- References**
1. Gerbeshagen H., Aduckathil S., Van Wijck A., Peelen L., Kalkman C., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology.* 2013; 118: 934–944.
 2. Oderda G., Evans S., Lloyd J. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 276–283.
 3. Chia Y., Liu K., Wang J. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can. J. Anaesth.* 1999; 46: 872–877.
 4. Xuerong Y., Yuguang H., Xia Y. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesth. Analg.* 2008; 107: 2032–2037.
 5. Gottschalk A., Sharma S., Ford J. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 1636–1643.
 6. Wheeler M., Oderda G., Ashburn M. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systemic review. *J.Pain.* 2002; 3: 159–180.
 7. Mayachkin R.B. *Non-opioid analgesics in pain therapy following major surgery*: diss. PHD: Moscow, 2006. (In Russian)
 8. Kehlet H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome – from here to where? *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006; 31: 47–52.
 9. Ovechkin A.M. Non-opioid pharmacotherapy of acute postoperative pain. In: *Anesthesiology and Intensive Care: 21 glances onto the problems of XXI century*. Moscow: Binom; 2011: 90–107. (In Russian).
 10. Gelfand B.R., Kirienko P.A. Comparative evaluation of effectiveness of non-steroid anti-inflammatory drugs applied for postoperative analgesia. *Vestnil intensivnoy terapii.* 2002; 4: 1–5. (In Russian).
 11. Ezhevskaya A.A., Prusakova Zh. B., Zagrekov V. I., Ovechkin A.M. Influence of magnesium sulfate infusion combined with lumbar plexus block and intramuscular injection of ketorolac on the course of postoperative period in aged patients undergone hip joint surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli.* 2012; 1: 15–20. (In Russian).
 12. Launo C., Bassi C., Spagnolo L. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2004; 70: 727–738.
 13. Turan A., White P., Karamanlioglu B. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth. Analg.* 2006; 102: 175–181.
 14. Urban M., Ya Deau J., Wukovits B. Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial. *HSSJ.* 2008; 4: 62–65.
 15. Ovechkin A.M. Prophylaxis of postoperative pain syndrome. Pathogenetic basis and clinical application: diss. Moscow, 2000. (In Russian).
 16. De Kock M., Lavand'homme P., Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period: is there place for ketamine? *Pain.* 2001; 92: 373–380.
 17. Haroutiunian S., Nikolajsen L., Finnerup N. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain.* 2013; 154: 95–102.
 18. Tramer M., Schneider J., Marti R., Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology.* 1996; 84: 340–347.
 19. Koinig H., Wallner T., Marhofer P. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth. Analg.* 2004; 87: 206–210.
 20. Nowak L., Bregestovski P., Ascher P. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984; 307: 462–465.
 21. Weissberg N., Schwartz G., Shemesh O. Serum and intracellular electrolytes in patients with and without pain. *Magnes. Res.* 1991; 4: 49–50.
 22. Sanchez-Capuchino A., McConachie I. Perioperative effect of major gastrointestinal surgery on serum magnesium. *Anaesthesia.* 1994; 49: 912–914.
 23. Clivatti J., Sakata R., Issy A. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. *Rev.Bras.Anesthesiol.* 2009; 59: 87–98.