

Овечкин А.М.

Пропофол и послеоперационная боль. Время менять приоритеты?

ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

В настоящее время применение ингаляционных анестетиков является базовым методом общей анестезии. Тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе пропофола мало распространена. Однако на протяжении последних лет получены данные доказательной медицины о снижении интенсивности послеоперационной боли и потребности в анальгетиках у пациентов, оперированных в условиях ТВА на основе пропофола, по сравнению с ингаляционной анестезией. Возможно, что этот факт явится основой для пересмотра схем общей анестезии.

Ключевые слова: пропофол; ингаляционные анестетики; послеоперационная боль.

Для цитирования: Овечкин А.М. Пропофол и послеоперационная боль. Время менять приоритеты? // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2020;14(3):118-120. DOI: <http://doi.org/10.17816/1993-6508-2020-14-3-118-120>.

Для корреспонденции: Овечкин Алексей Михайлович, д. мед. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 119435, Москва, ул. Б.Пироговская, 2, стр. 4. E-mail: ovechkin_alexei@mail.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ovechkin A.M.

Propofol and postoperative pain. Time to change priorities?

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Currently, the use of inhalational anesthetics is the basic method of general anesthesia. Propofol-based total intravenous anesthesia (TIVA) is not widely used. However, over the past years, evidence-based medicine data have been obtained on a decrease in the intensity of postoperative pain and the need for analgesics in patients operated on under the conditions of propofol-based TIVA, compared with inhalation anesthesia. It is possible that this fact will form the basis for revising general anesthesia regimens.

Key words: propofol; inhalational anesthetics; postoperative pain.

For citations: Ovechkin A.M. Propofol and postoperative pain. Time to change priorities? // *Regionalnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)*. 2020;14(3):118-120. (In Russ). DOI: <http://doi.org/10.17816/1993-6508-2020-14-3-118-120>.

For correspondence: Alexei M. Ovechkin, MD, PhD, DSc, professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), B.Pirogovskaya 2, str.4, Moscow, 119146, Russian Federation. E-mail: ovechkin_alexei@mail.ru.

Information about authors:

Alexei M.Ovechkin: 0000-0002-3453-8699

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

*Received 20 October 2020
Accepted 03 November 2020*

Пропофол является наиболее популярным внутривенным анестетиком. Мы знаем, что он обладает целым рядом достоинств, однако среди них никогда не рассматривался его анальгетический эффект. В то же время на протяжении последних лет в целом ряде исследований было показано, что использование пропофола во время анестезии ассоциируется с повышением качества послеоперационного обезболивания [1–3].

Этот факт подтверждён данными двух метаанализов. Один из них, включивший 14 контролируемых рандомизированных исследований, показал, что применение пропофола характеризовалось более низкими оценками интенсивности боли в течение 24 ч. после операции, в сравнении с пациентами, оперированными в условиях ингаляционной анестезии [4]. В другом, содержащем анализ данных уже 39 исследований (4520 пациентов), было убедительно

тельно продемонстрировано преимущество анестезии на основе пропофола над ингаляционной анестезией в отношении выраженности болевого синдрома, особенно в ранний послеоперационный период [5]. Пациенты, у которых анестезия проводилась на основе инфузии пропофола, характеризовались снижением интенсивности послеоперационной боли на этапах 30 мин, 1 ч и 12 ч после операции. У них же было отмечено снижение потребности в опиоидных анальгетиках на протяжении 24 ч после операции (-2,68 условные морфиновые единицы, $p = 0,05$). Кроме того, у пациентов, которым проводилась ТВА на основе пропофола, отмечалось удлинение времени первого требования анальгетика после операции, в сравнении с пациентами, оперированными в условиях ингаляционной анестезии.

Есть данные и о том, что тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе пропофола снижает частоту формирования хронического послеоперационного болевого синдрома [2, 6].

Каков механизм позитивного влияния ТВА на основе пропофола на интенсивность и динамику послеоперационного болевого синдрома? Известно, что ингаляционные анестетики, даже в концентрации 0,1 МАК, способствуют развитию гипералгезии, которая повышает интенсивность боли на этапе пробуждения [7]. Повышенная чувствительность к ноцицептивной стимуляции формируется за счёт модуляции центральной и холинэргической передачи ноцицептивной информации, а также изменения функции серотониновых 5НТ₃-рецепторов [8]. Пропофол, напротив, характеризуется кратковременными анальгетическими свойствами. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что пропофол подавляет ответы нейронов задних рогов спинного мозга на ноцицептивную стимуляцию [9]. В исследованиях на добровольцах была показана способность пропофола снижать интенсивность боли $\approx$ на 40%, а также уменьшать площадь зон гипералгезии [10].

Вероятно, определённую роль играют и противовоспалительные свойства препарата. В экспериментальных исследованиях было установлено, что пропофол снижает концентрацию в плазме провоспалительных цитокинов, а также препятствует активации N-метил-D-аспартатовых (NMDA) рецепторов [11]. Известно, что опиоидные анальгетики короткого действия индуцируют гипералгезию посредством стойкой гиперактивации NMDA-рецепторов [12]. Пропофол оказывает прямое активирующее действие на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторы) типа А, что способствует подавлению активности NMDA-рецепторов и ограничивает поток ионов Ca²⁺ через медленные кальциевые каналы [13]. Таким образом,

общая анестезия на основе инфузии пропофола предотвращает развитие опиоид-индуцированной гипералгезии [14].

В настоящее время в качестве базового метода анестезии широко применяется ингаляционная анестезия. Использование ТВА мало распространено. Частота применения инфузии пропофола в качестве метода поддержания анестезии, по самым оптимистичным оценкам, не превышает 8–10% [15].

В то же время в современной хирургии мультимодальная анестезия и анальгезия (позволяющая сократить до минимума периоперационную потребность в опиоидных анальгетиках) является важным компонентом программы ускоренной послеоперационной реабилитации пациентов ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Основными препаратами схем мультимодальной анестезии и анальгезии являются: парацетамол, НПВС, лиганды альфа-2-дельта субъединиц (габапентиноиды), лидокаин (внутривенная инфузия) и агонисты альфа-2-адренорецепторов (дексмедетомидин).

Анальгетические свойства пропофола, наряду с другими положительными качествами, позволяют рассматривать его, а не ингаляционные анестетики, в качестве перспективного компонента вышеуказанных схем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chan A., Qiu Q., Choi S.W., Wong S.S.C., Chan A.C.Y., Irwin M.G. *et al.* Effects of intra-operative total intravenous anaesthesia with propofol versus inhalational anaesthesia with sevoflurane on post-operative pain in liver surgery: a retrospective case-control study // PLoS One. 2016. Vol. 11. N 2. e0149753. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149753>.
2. Ogurlu M., Sari S., Kucuk M., Bakis M., Uguir B., Eshraghi Y.E. *et al.* Comparison of the effect of propofol and sevoflurane anaesthesia on acute and chronic postoperative pain after hysterectomy // Anaesth Intensive Care. 2014. Vol. 42. N 3. P. 365–370. DOI: <https://doi.org/10.1177/0310057X1404200314>.
3. Li M., Mei W., Wang P., Yu Y., Qian W., Zhang Z.G. *et al.* Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy // Acta Anaesthesiol Scand. 2012. Vol. 56. N 3. P. 368–375. DOI: [10.1111/j.1399-6576.2011.02603.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02603.x).
4. Qiu Q., Choi S., Wong S., Irwin M.G., Cheung C.W. Effects of intra-operative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes: a systematic review and meta-analysis // Anaesthesia. 2016. Vol. 71. P. 1222–1233. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.13578>.
5. Peng K., Liu H-Y., Wu S-R., Liu H., Zhang Z-C., Ji F-H. Does propofol anesthesia lead to less postoperative pain compared with inhalational anesthesia? A systematic review and meta-analysis // Anesth Analg. 2016. Vol. 123. N 4. P. 846–858. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001504>.
6. Song J., Shin J., Lee E., Choi D.K., Bang J.Y., Chin J.H.C. *et al.* Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia. Eur J. Cardiothorac Surg. 2012. Vol. 41. N 5. P. 1078–1082. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr133>.
7. Zhang Y., Eger E., Dutton R., Sonner J.M. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration // Anesth Analg. 2000. Vol. 91. N 2. P. 462–466. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005539-200008000-00044>.

8. Rowley T, Daniel D, Flood P. The role of adrenergic and cholinergic transmission in volatile anesthetic-induced pain enhancement // *Anesth Analg*. 2005. Vol. 100. N 4. P. 991–995. DOI: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000147708.73945.b3>.
9. O'Connor T, Abram S. Inhibition of nociception-induced spinal sensitization by anesthetic agents. // *Anesthesiology*. 1995. Vol. 82. P. 259–266. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000542-199501000-00031>.
10. Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, Berset A, Urwyler A, Koppert W et al. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model // *Anesthesiology*. 2010. Vol. 113. P. 421–428. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e33ac8>.
11. Chen R, Chen T, Chen T, Lin L.-L., Chang C.-C., Chang H.-C. et al. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages // *Ann N Y Acad Sci*. 2005. Vol. 1042. P. 262–271. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1338.030>.
12. Zhao M, Joo D. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance // *Anesthesiology*. 2008. Vol. 109. P. 308–317. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f4c5d>.
13. Kotani Y, Shimazawa M., Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties // *CNS Neurosci Ther*. 2008. Vol. 14. P. 95–106. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f4c5d>.
14. Singler B, Troster A, Manering N, Schuttler J, Koppert W. Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by propofol // *Anesth Analg*. 2007. Vol. 104. N 6. P. 1397–1403. DOI: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000261305.22324.f3>.
15. Pandit J, Andrade J, Bogod D, Hitchman J, Jonker W, Lucas N. et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors // *Br J Anaesth*. 2014. Vol. 113. P. 549–559. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu313>.
4. Qiu Q, Choi S, Wong S, Irwin MG, Cheung CW Effects of intra-operative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2016;71:1222–1233. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.13578>.
5. Peng K, Liu H-Y, Wu S-R, Liu H, Zhang Z-C, Ji F-H. Does propofol anesthesia lead to less postoperative pain compared with inhalational anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2016;123(4):846–858. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001504>.
6. Song J, Shin J, Lee E, Choi DK, Bang JY, Chin JHC et al. Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(5):1078–1082. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr133>.
7. Zhang Y, Eger E, Dutton R, Sonner JM. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg*. 2000;91(2):462–466. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000539-200008000-00044>.
8. Rowley T, Daniel D, Flood P. The role of adrenergic and cholinergic transmission in volatile anesthetic-induced pain enhancement. *Anesth Analg*. 2005;100(4):991–995. DOI: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000147708.73945.b3>.
9. O'Connor T, Abram S. Inhibition of nociception-induced spinal sensitization by anesthetic agents. *Anesthesiology*. 1995;82:259–266. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000542-199501000-00031>.
10. Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, Berset A, Urwyler A, Koppert W et al. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. *Anesthesiology*. 2010;113:421–428. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e33ac8>.
11. Chen R, Chen T, Chen T, Lin L.-L., Chang C.-C., Chang H.-C et al. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1042: 262–271. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1338.030>.
12. Zhao M, Joo D. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology*. 2008;109:308–317. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f4c5d>.
13. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14:95–106. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f4c5d>.
14. Singler B, Troster A, Manering N, Schuttler J, Koppert W. Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1397–1403. DOI: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000261305.22324.f3>.
15. Pandit J, Andrade J, Bogod D, Hitchman J, Jonker W, Lucas N et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113:549–559. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu313>.

REFERENCES

1. Chan A, Qiu Q, Choi S, Wong SS, Chan ACY, Irwin MG et al. Effects of intra-operative total intravenous anaesthesia with propofol versus inhalational anaesthesia with sevoflurane on post-operative pain in liver surgery: a retrospective case-control study. *PLoS One*. 2016;11(2): e0149753. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149753>.
 2. Ogurlu M, Sari S, Kucuk M, Bakis M, Uguir B, Eshraghi YE et al. Comparison of the effect of propofol and sevoflurane anaesthesia on acute and chronic postoperative pain after hysterectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42(3):365–370. DOI: <https://doi.org/10.1177/0310057X1404200314>.
 3. Li M, Mei W, Wang P, Yu Y, Qian W, Zhang ZG et al. Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(3):368–375. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02603.x>.
- Поступила 20.10.2020
Принята к печати 03.11.2020