

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA642386>

EDN: NSWLUE



Сравнительная оценка влияния интратекального применения морфина на течение послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов

Д.В. Осипенко¹, А.А. Силанов¹, А.В. Марочков², В.В. Римашевский³¹ Гомельский областной клинический кардиологический центр, Гомель, Республика Беларусь;² Могилёвская областная больница, Могилёв, Республика Беларусь;³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Интратекальное применение морфина при проведении оперативных вмешательств на сердце может улучшить течение послеоперационного периода у пациентов. Ранее исследования по использованию интратекальной формы морфина для оптимизации послеоперационного обезболивания и снижения длительности искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) продемонстрировали противоречивые результаты, в связи с чем данный вопрос требует дальнейшего уточнения.

Цель. Произвести сравнительную оценку влияния интратекального введения морфина в дозе 200 мкг на течение послеоперационного периода у пациентов, подвергшихся плановым кардиохирургическим вмешательствам в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое были включены 42 пациента старше 18 лет. Пациентов разделили на две группы: в 1-й группе использовали анестезию на основе севофлурана и фентанила, 2-ю группу составили пациенты, которым за 60 минут до начала общей анестезии интратекально вводили морфин в дозе 200 мкг. Всем пациентам были выполнены плановые кардиохирургические операции в условиях ИК. В послеоперационном периоде оценивали динамику изменения кислотно-основного состояния и газов крови, глюкозы, время до экстубации пациента, интенсивность боли, количество осложнений и летальность.

Результаты. Интратекальное применение морфина у пациентов приводит к статистически значимому ($p=0,017$) снижению длительности ИВЛ после операций с 300 (247; 435) до 200 (150; 360) мин, снижению интенсивности болевого синдрома на 2,1 балла через 6 часов после операции и на 1,7 балла через 18–24 часа после операции, уменьшению частоты внутривенного применения морфина в первые сутки после оперативного вмешательства, показатель NNT (число пациентов, которых нужно лечить) составил 1,67.

Заключение. Сочетание общей многокомпонентной анестезии с интратекальным введением морфина способствует сокращению времени проведения ИВЛ, улучшает качество послеоперационного обезболивания и снижает необходимость во внутривенном применении наркотических анальгетиков у кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова: сочетанная анестезия; интратекальный морфин; послеоперационное обезболивание; время экстубации; кардиохирургия.

Как цитировать:

Осипенко Д.В., Силанов А.А., Марочков А.В., Римашевский В.В. Сравнительная оценка влияния интратекального применения морфина на течение послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2025. Т. 19, № 1. С. 49–58. DOI: 10.17816/RA642386 EDN: NSWLUE

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA642386>

EDN: NSWLUE

Comparative evaluation of intrathecal morphine on postoperative course in patients undergone cardiac surgery

Dmitry V. Osipenko¹, Aliaksandr A. Silanau¹, Alexey V. Marochkov², Vladislav V. Rimashevsky³¹ Gomel Regional Clinical Cardiology Center, Gomel, Republic of Belarus;² Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus;³ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

BACKGROUND: The use of intrathecal morphine in cardiac surgery has the potential to enhance postoperative course. Previous studies on the use of intrathecal morphine for optimizing postoperative analgesia and reducing the duration of mechanical ventilation (MV) have shown conflicting results, indicating the need for further clarification.

AIM: To compare the effects of intrathecal morphine at a dose of 200 µg on postoperative course in patients undergoing elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB).

METHODS: This prospective single-center study enrolled 42 patients aged >18 years. Patients were divided into two groups: group 1 received anesthesia with sevoflurane and fentanyl; group 2 received intrathecal morphine (200 µg) 60 min prior to induction of general anesthesia. All patients underwent elective cardiac surgery with CPB. Postoperative parameters included acid–base status, blood gas changes, glycemia, extubation time, pain scores, complication rates, and mortality.

RESULTS: Intrathecal morphine administration resulted in a statistically significant reduction in the duration of MV from 300 (247; 435) to 200 (150; 360) min ($p=0.017$), a decrease in pain intensity by 2.1 points at 6 h postoperatively and by 1.7 points at 18–24 h postoperatively, as well as a reduced need for intravenous morphine administration during the first 24 h after surgery. The number needed to treat was 1.67.

CONCLUSION: The combination of general multicomponent anesthesia with intrathecal morphine contributes to a reduction in MV time, improves the quality of postoperative analgesia, and decreases the need for intravenous opioid administration in cardiac surgery patients.

Keywords: combined anesthesia; intrathecal morphine; postoperative pain management; extubation time; cardiac surgery.

To cite this article:

Osipenko DV, Silanau AA, Marochkov AV, Rimashevsky VV. Comparative evaluation of intrathecal morphine on postoperative course in patients undergone cardiac surgery. *Regional anesthesia and acute pain management*. 2025;19(1):49–58. DOI: 10.17816/RA642386 EDN: NSWLUE

ОБОСНОВАНИЕ

В современной анестезиологии широко применяется концепция мультимодального подхода, которая предполагает сочетание общей анестезии с методиками регионарной анальгезии [1, 2]. В настоящее время не существует данных о предпочтительном методе регионарной анестезии при выполнении операций в кардиохирургии [3, 4].

После операций на сердце интенсивность болевого синдрома достигает своего пика в течение первых суток, а неадекватная анальгезия может привести к формированию хронической послеоперационной боли [5]. Традиционное применение системных опиоидных анальгетиков после операции связано со многими нежелательными эффектами, такими как продлённая искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), лёгочные осложнения, послеоперационная тошнота и рвота [5, 6].

Один из перспективных методов обезболивания после операций на сердце — это интратекальное введение морфина [3]. Данный метод отличается технической простотой, не требует дополнительного обучения анестезиолога, а анальгетический эффект морфина сохраняется в течение 20–48 часов после введения [3, 6]. В настоящее время интратекальное введение морфина широко используется для обезболивания после операций на грудной клетке, брюшной полости, позвоночнике, а также в урологической и ортопедической хирургии [6].

Однако ряд научных исследований, посвящённых использованию этого метода для обезболивания после операций на сердце, показал противоречивые результаты. Авторы этих работ расходятся во мнениях относительно того, насколько эффективно снижается послеоперационный болевой синдром и изменяется продолжительность искусственной вентиляции лёгких [7, 8]. Именно это обстоятельство стало причиной проведения нашего исследования.

Цель исследования — провести сравнительную оценку влияния интратекального введения морфина в дозе 200 мкг на течение послеоперационного периода у пациентов, подвергшихся плановым кардиохирургическим вмешательствам в условиях искусственного кровообращения (ИК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное одномоментное одноцентровое исследование.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 1 июня по 31 декабря 2023 г. в учреждении «Гомельский областной клинический кардиологический центр» (Республика Беларусь).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- проведение плановых оперативных вмешательств на коронарных сосудах и/или клапанах сердца с применением ИК;
- согласие пациента на участие в исследовании и публикацию материалов.

Критерии не включения:

- экстренные, срочные показания к оперативному вмешательству;
- наличие в анамнезе аллергической реакции на применяемые в исследовании препараты;
- приём ацетилсалициловой кислоты и/или клопидогреля в течение пяти суток до оперативного вмешательства;
- высокий риск обструктивного апноэ сна (3 и более балла по шкале STOP-BANG);
- заболевание почек со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин;
- фракция выброса левого желудочка менее 35%;
- дооперационный приём глюкокортикостероидов в последние 6 мес.

Подбор участников в группы

В исследование включены 42 пациента, которые были рандомизированы на две группы:

- 1-я группа ($n=22$) — для поддержания наркоза применяли общую многокомпонентную эндотрахеальную анестезию (ОМЭА) на основе севофлурана и фентанила;
- 2-я группа ($n=20$) — пациенты, которым за 60 минут до начала ОМЭА была произведена пункция субарахноидального пространства в промежутке L_3-L_4 и введена интратекальная форма препарата морфин в дозе 200 мкг.

Целевые показатели исследования

В качестве основных критериев оценки адекватности и эффективности анестезиологического обеспечения во время операции нами использовались интраоперационные параметры гемодинамики (частота сердечных сокращений, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление), биспектральный индекс (BIS), уровень глюкозы, частота внутривенного применения инсулина, данные анализов кислотно-основного состояния и газов крови, уровень послеоперационной боли.

Регистрировались длительность нахождения в отделении интенсивной терапии и стационаре, частота случаев угнетения дыхания после экстубации пациентов, вид и доза препаратов для обезболивания, количество интра- и послеоперационных осложнений, летальность.

Под критерием угнетения дыхания в исследовании понимались частота дыхания менее 8 в мин (нормальные значения — 12–20 в мин), насыщение кислородом артериальной крови менее 93% (референсные показатели — 94–100%),

уровень углекислого газа артериальной крови более 50 мм рт. ст. (норма в артериальной крови — 35–45 мм рт. ст.), необходимость применения налоксона для поддержания адекватного дыхания, необходимость повторной ИВЛ (инвазивной и/или неинвазивной).

Методы измерения целевых показателей

Параметры мониторинга фиксировались на следующих этапах исследования:

- 1-й этап — осмотр пациента за 24 ч до операции;
- 2-й этап — пациент в операционной;
- 3-й этап — через 10 мин после вводной анестезии;
- 4-й этап — через 5 мин после разреза кожи;
- 5-й этап — через 5 мин после стернотомии;
- 6-й этап — за 15 мин до начала ИК;
- 7-й этап — через 15 мин после прекращения ИК;
- 8-й этап — после наложения швов на рану;
- 9-й этап — поступление пациента в отделение интенсивной терапии;
- 10-й этап — через 6 ч после оперативного вмешательства;
- 11-й этап — через 18–24 ч после оперативного вмешательства.

В периоперационном периоде использовались наркозно-дыхательные аппараты GE Healthcare Carestation 650 с мониторными системами пациента Philips IntelliVue MP70; аппараты искусственной вентиляции лёгких Mindray SynoVent E3 с мониторными системами пациента Philips IntelliVue MP40.

Анализы кислотно-основного состояния и газов крови производили на 2, 6, 8, 9, 10 и 11-м этапах; уровень

лактата в артериальной крови определяли на 2, 6, 8-м этапах исследования. Для определения указанных параметров использовался анализатор ABL 800 FLEX (Radiometer Medical, Дания).

Интенсивность послеоперационной боли измеряли на 10-м и 11-м этапах исследования с помощью десятибалльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Описание медицинского вмешательства

Премедикация проводилась всем пациентам за 30 минут до начала хирургического вмешательства путём внутримышечного введения следующих препаратов: 0,5 мг атропина сульфата, 20 мг промедола и 10 мг диазепама.

Пациенты прибывали в операционную утром, в период с 8:30 до 09:30. После позиционирования пациента на операционном столе обеспечивался стандартный анестезиологический мониторинг, дополнительно проводился контроль биспектрального индекса, нервно-мышечной передачи.

Для индукции в анестезию пациентам внутривенно вводили мидазолам, фентанил, пропофол. Миорелаксация при интубации трахеи достигалась путём внутривенного введения атракурия или дитилина (при индексе трудной интубации, равном или превышающем 1 балл). Поддержание анестезии до и после проведения ИК осуществляли с помощью севофлурана (0,5–1 МАК), во время ИК — титрованием пропофола. Анальгезия достигалась непрерывной инфузией фентанила. Миорелаксация обеспечивалась болюсным введением атракурия или пипекурония. Дозы препаратов, использованных для анестезии, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Количество препаратов для вводной анестезии и её поддержания, Ме (Q1; Q3)

Table 1. Medications for introductory and maintenance anesthesia, Me (Q1; Q3)

Препарат	1-я группа, n=22	2-я группа, n=20	p
<i>Вводная анестезия</i>			
Фентанил, мкг/кг	1,6 (1,3; 1,9)	1,6 (1,4; 2,0)	0,129
Пропофол, мг/кг	0,8 (0,7; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)	0,405
Мидазолам, мг/кг	0,05 (0,04; 0,06)	0,05 (0,04; 0,06)	0,548
Дитилин, мг/кг	n=13 2,1 (1,9; 2,6)	n=10 2,2 (2,0; 2,6)	0,559
Атракурий, мг/кг	n=9 0,46 (0,37; 0,49)	n=10 0,48 (0,36; 0,50)	0,559
<i>Поддержание анестезии</i>			
Фентанил, мкг/кг/ч	2,5 (2,0; 2,9)	2,3 (2,0; 2,7)	0,770
Севофлуран, МАК	0,7 (0,5; 0,9)	0,7 (0,6; 0,8)	0,456
Пропофол на этапе искусственного кровообращения, мг/кг/ч	3,1 (2,9; 3,2)	3,0 (2,8; 3,1)	0,186
Атракурий, мг/кг/ч	n=16 0,35 (0,24; 0,36)	n=17 0,33 (0,25; 0,37)	0,339
Пипекуроний, мг/кг/ч	n=6 0,02 (0,01; 0,03)	n=3 0,02 (0,01; 0,03)	0,339

В рамках оперативного вмешательства были применены стандартные методики шунтирования коронарных артерий и/или протезирования/пластики клапанов сердца через полный продольный стернотомический доступ.

В процессе ИК использовался непульсирующий кровоток в условиях нормотермии (36,0 °С). Защита миокарда осуществлялась с помощью антеградной и ретроградной холодной (7–9 °С) кровяной кардиopleгии. Объём первичного заполнения контура ИК составлял 1400 мл и включал преднизолон 1 г. Преднизолон применялся у 13 пациентов 1-й группы и 11 пациентов 2-й группы без статистически значимых различий в частоте использования ($p=0,792$; критерий χ^2).

Антикоагуляцию во время ИК проводили нефракционированным гепарином (НФГ) в дозе 450 ЕД/кг. Поддерживали активированное время свёртывания крови (АВСК) более 480 секунд. После завершения ИК инактивацию НФГ проводили протамином (соотношение 1:0,8) под контролем АВСК ($\pm 10\%$ от исходных значений).

Пациенты после оперативного вмешательства доставлялись в палату интенсивной терапии, где продолжали ИВЛ до полного восстановления сознания, самостоятельного дыхания и нервно-мышечного проведения. Пациентам производили профилактику тромботических осложнений, инфузионную терапию, продолжали антибактериальную терапию до 24 часов, профилактику образования стрессовых язв желудка.

В исследовании использовался следующий протокол послеоперационного обезболивания: при поступлении в отделение интенсивной терапии внутривенно вводился парацетамол 1000 мг каждые 8 часов; через два часа после операции дополнительно назначался декскетопрофен 50 мг каждые 8 часов (при отсутствии данных о кровотечении). После экстубации оценивалась интенсивность болевого синдрома, при 4 и более баллах (по десятибалльной ВАШ) назначался морфин внутривенно в начальной дозе 0,001 мг/кг/час с дальнейшей коррекцией в зависимости от уровня боли у пациента.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» (протокол № 4 от 16.12.2021 г.). Государственная регистрация исследования № 20230254 от 01.03.2023 г. Все пациенты дали согласие на проведение анестезиологического пособия, включающее контроль лабораторных показателей на этапах исследования, а также на проведение спинальной анестезии.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки

Учитывая, что в предыдущем исследовании [9] отмечено уменьшение послеоперационной боли на 30% ($M=4,0$ и $2,5$ балла, $SD=1,2$ балла по десятибалльной

ВАШ), рассчитан необходимый размер выборки с применением парного t-критерия Стьюдента. По параметру «уровень боли после оперативного вмешательства» требуется наличие 14 пациентов в каждой из групп, чтобы иметь 90% шанс обнаружения разности при 5% уровне значимости. Следовательно, включение по 20 пациентов в каждую группу является достаточным для обнаружения статистически значимых различий в нашем исследовании.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводили с помощью программы BioStat 7 (AnalystSoft Inc., США). Проверку данных на нормальность распределения осуществляли с использованием теста Шапиро–Уилка.

При нормальном распределении данные представляли в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD); для оценки значимости сдвига значений в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента.

Если распределение в группах отличалось от нормального, вычисляли медиану (Me), первый ($Q1$) и третий квартиль ($Q3$), для оценки значимости сдвига значений в двух независимых группах использовали критерий Манна–Уитни.

Для оценки долей использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса для множественных сравнений. Производился расчёт числа пациентов, которых необходимо лечить (NNT), для оценки эффективности медицинской методики анестезии. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки исследования

У пациентов двух групп, включённых в исследование, не отмечалось статистически значимых различий по основным антропометрическим параметрам, характеристикам оперативного вмешательства и анестезии, сопутствующим заболеваниям (табл. 2).

В дооперационном периоде в лабораторных показателях у пациентов двух групп не обнаружено статистически значимых различий (табл. 3).

Исходное значение АВСК в 1-й группе пациентов составило 97,0 (89,0; 105,0) с, во 2-й группе — 99,0 (92,0; 115,0) с. После проведения антикоагуляции в 1-й группе пациентов АВСК составило 600,0 (600,0; 770,0) с, во 2-й группе — 629,0 (600,0; 692,0) с. После инактивации гепарина протамином в 1-й группе АВСК составило 101,0 (94,0; 110,0) с, во 2-й группе — 108,0 (96,0; 115,0) с. Статистически значимых различий значений АВСК на этапах исследования между группами не обнаружено.

Также не обнаружено статистически значимых различий между количеством анальгетиков, анестетиков и миорелаксантов, использованных для вводной анестезии и её поддержания между группами пациентов (см. табл. 1).

Таблица 2. Общая характеристика пациентов двух групп (M±SD)**Table 2.** General characteristics of the two groups (M±SD)

Показатель	1-я группа, n=22	2-я группа, n=20	p
Возраст, лет	57,7±8,2	60,0±6,5	0,330
Масса, кг	86,1±16,2	86,1±11,9	0,178
Рост, см	168,8±7,6	170,9±5,8	0,139
Индекс массы тела	30,2±5,3	29,9±6,4	0,243
Пол (муж/жен), n (%)	16 (73) / 6 (27)	18 (90) / 2 (10)	0,155
Физический статус по ASA, I–II / III–IV класс, n (%)	4 (18) / 18 (82)	4 (20) / 16 (80)	0,881
Артериальная гипертензия I / II / III степени, n (%)	5 (23) / 11 (50) / 3 (14)	3 (15) / 10 (50) / 2 (10)	0,766
Сахарный диабет, n (%)	3 (14)	2 (10)	0,716
Тип операции (реваскуляризация миокарда / протезирование клапанов / сочетанная), n (%)	15 (68) / 3 (14) / 4 (18)	16 (80) / 2 (10) / 2 (10)	0,857
Длительность анестезии, мин	320 (260; 335)	315 (263; 335)	0,765
Длительность операции, мин	250 (210; 280)	245 (205; 285)	0,967
Длительность искусственного кровообращения, мин	97 (80; 125)	92 (76; 123)	0,223
Объём интраоперационной кровопотери, мл	825,7 (453,8; 946,4)	867,7 (635,2; 1094,2)	0,171

Примечание. ASA — классификация Американского общества анестезиологов.

Note. ASA — American Society of Anesthesiologists Classification.

Таблица 3. Лабораторные показатели в группах пациентов на 1-м этапе исследования, Me (Q1; Q3)**Table 3.** Laboratory parameters in patient groups at the 1st stage of the study, Me (Q1; Q3)

Показатель	1-я группа, n=22	2-я группа, n=20	p
Гемоглобин, г/л	136,0 (127,0; 144,0)	145,0 (135,0; 148,0)	0,105
Гематокрит, %	40,0 (35,6; 41,9)	41,9 (39,2; 44,6)	0,115
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,4 (4,3; 4,9)	4,6 (4,2; 4,9)	0,944
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	220,0 (188,0; 241,0)	229,0 (161,0; 240,0)	0,955
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,8 (6,1; 8,6)	7,1 (5,9; 8,5)	0,779
АЧТВ, с	28,2 (26,7; 30,3)	28,7 (27,0; 31,9)	0,500
МНО	1,05 (1,01; 1,09)	1,06 (1,03; 1,13)	0,344
Фибриноген, г/л	3,8 (2,9; 4,5)	4,1 (3,7; 5,4)	0,089
Креатинин, мкмоль/л	86 (77,1; 95,0)	89,8 (71,4; 96,1)	0,949
СКФ, мл/мин	95,8 (69,6; 105,4)	90,3 (68,5; 103,3)	0,906

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note. АЧТВ — activated partial thromboplastin time, МНО — international normalized ratio, СКФ — glomerular filtration rate.

Статистически значимых различий в глубине анестезии, оценённой по значениям BIS, между пациентами 1-й и 2-й групп не обнаружено (табл. 4).

При завершении оперативного вмешательства дренирование плевральной полости производилось в 1-й группе у 10 пациентов, во 2-й — у 7 пациентов без статистически значимых различий в частоте применения ($p=0,491$; критерий χ^2).

Основные результаты исследования

При анализе показателей среднего артериального давления в группах пациентов выявлены следующие закономерности. В 1-й группе наблюдались более

высокие значения среднего артериального давления в сравнении со 2-й группой пациентов на следующих этапах: 4-й этап — 91,5 (85,5; 94,8) и 78,0 (71,0; 87,0) мм рт. ст. соответственно ($p=0,004$; критерий Манна–Уитни); 9-й этап — 92,0 (85,0; 97,3) и 79,7 (70,0; 84,0) мм рт. ст. соответственно ($p=0,026$; критерий Манна–Уитни). На остальных этапах статистически значимых различий в показателях гемодинамики между группами пациентов не выявлено.

При анализе показателей частоты сердечных сокращений в 1-й группе обнаружены более высокие значения в сравнении со 2-й группой пациентов на 11-м этапе исследования — 80,0 (74,0; 89,0) и 69,0 (61,0; 72,0)

Таблица 4. Значения биспектрального индекса в 1-й и 2-й группе пациентов (M±SD)**Table 4.** Bispectral index means in the 1st and 2nd groups of patients (M±SD)

Группа	Этапы исследования						
	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й
1-я	96±2	48±10	40±9	40±7	41 ±7	42±6	44±8
2-я	95±4	50±12	42±10	41±7	42±6	43±6	46±7
<i>p</i>	0,674	0,490	0,133	0,206	0,119	0,108	0,189

в мин соответственно ($p=0,012$; критерий Манна–Уитни). На остальных этапах статистически значимых различий в показателях частоты сердечных сокращений между группами пациентов не выявлено.

Между 1-й и 2-й группами пациентов не обнаружено статистически значимых различий уровней глюкозы и лактата крови.

Для предотвращения интраоперационного повышения глюкозы крови выше 10 ммоль/л у пациентов применяли внутривенное титрование инсулина. В 1-й группе инсулин использовали у 10 пациентов, во 2-й — у 3 пациентов; данные различия были статистически значимыми ($p=0,035$; критерий χ^2).

Медиана длительности ИВЛ после завершения оперативного вмешательства у пациентов 1-й группы составила 300 (247; 435) мин, у пациентов 2-й группы — 200 (150; 360) мин, данные различия были статистически значимыми ($p=0,017$; критерий Манна–Уитни).

Интенсивность болевого синдрома, оценённого по десятибалльной ВАШ в послеоперационном периоде, представлена в табл. 5.

У пациентов 2-й группы в сравнении с пациентами 1-й группы интратекальное применение морфина было

Таблица 5. Интенсивность боли в группах пациентов по визуальной аналоговой шкале, Me (Q1; Q3)**Table 5.** Pain intensity in patient groups according to visual analog scale, Me (Q1; Q3)

Этап исследования	1-я группа, <i>n</i> =22	2-я группа, <i>n</i> =20	<i>p</i>
10-й	3,4 (3,0; 4,0)	1,3 (1,0; 2,5)	0,001
11-й	3,7 (3,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,5)	0,035

связано со снижением интенсивности боли после операции: на 10-м этапе исследования — на 2,1 балла, на 11-м — на 1,7 балла по десятибалльной ВАШ.

Во 2-й группе пациентов в сравнении с 1-й группой зарегистрировано уменьшение частоты применения морфина для обезболивания в первые послеоперационные сутки в 3 раза, значение показателя NNT (число пациентов, которых нужно лечить) составило 1,67.

Статистически значимых различий в частоте и дозе использованных ненаркотических анальгетиков не обнаружено (табл. 6).

В 1-й группе осложнения зарегистрированы у одного пациента — острое нарушение мозгового кровообращения, не приведшее к летальному исходу или инвалидизации больного.

Во 2-й группе осложнения зарегистрированы у троих пациентов: у одного во время лечения в отделении интенсивной терапии зарегистрирован пароксизм мерцательной аритмии, у второго — синдром послеоперационной тошноты и рвоты (купирован введением ондансетрона), у третьего — кожный зуд умеренной степени выраженности (купирован внутривенным введением антигистаминных препаратов). Введение антагонистов опиоидных рецепторов (наллоксон) пациентам во время проведения исследования не производилось.

Длительность мониторинга витальных показателей у пациентов составила не менее 24 часов после выполнения интратекального введения морфина, эпизодов угнетения дыхания у них не наблюдалось. Данные динамического мониторинга газов артериальной крови в группах пациентов представлены в табл. 7.

На 10-м этапе исследования у пациентов 2-й группы уровень CO_2 был статистически значимо выше по сравнению

Таблица 6. Препараты для обезболивания в первые послеоперационные сутки у пациентов двух групп, Me (Q1; Q3)**Table 6.** Drugs for pain relief in the first postoperative day in patients of two groups, Me (Q1; Q3)

Препарат	1-я группа, <i>n</i> =22	2-я группа, <i>n</i> =20	<i>p</i>
Морфин, мг/кг/час	<i>n</i> =21	<i>n</i> =7	0,001
	0,013 (0,011; 0,016)	0,010 (0,008; 0,015)	0,100
Парацетамол, мг/кг	<i>n</i> =22	<i>n</i> =20	–
	20,8 (15,4; 26,0)	21,5 (14,8; 29,0)	0,224
Декскетопрофен, мг/кг	<i>n</i> =4	<i>n</i> =4	–
	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,6; 1,2)	0,333

Таблица 7. Показатели газов артериальной крови на этапах исследования, Me (Q1; Q3)**Table 7.** Indicators of arterial blood gases at the stages of the study, Me (Q1; Q3)

Показатель	Этапы исследования					
	2-й		10-й		11-й	
	1-я группа, n=22	2-я группа, n=20	1-я группа, n=22	2-я группа, n=20	1-я группа, n=22	2-я группа, n=20
pH	7,40 (7,39; 7,41)	7,39 (7,37; 7,42)	7,37 (7,34; 7,40)	7,34 (7,32; 7,39)	7,38 (7,36; 7,41)	7,40 (7,34; 7,41)
pCO ₂ , мм рт. ст.	39,5 (37,5; 40,7)	39,5 (38,0; 40,5)	36,7 (33,3; 38,2)*	44,1 (36,6; 48,0)*	38,9 (36,9; 40,9)	39,6 (37,0; 44,3)
pO ₂ , мм рт. ст.	109,0 (90,0; 157,0)	111,0 (73,4; 151,0)	125,0 (102,0; 152,0)	117,0 (99,6; 127,0)	93,1 (64,2; 136,0)	102,0 (84,8; 132,0)
FiO ₂ , %	39,0 (32,5; 40,0)	33,0 (31,0; 38,0)	40,0 (35,5; 48,0)	42,0 (33,0; 49,2)	38,0 (35,5; 42,0)	35,0 (33,0; 39,0)
SpO ₂ , %	98,5 (97,2; 99,7)	98,5 (97,1; 99,7)	98,7 (98,0; 99,1)	98,1 (97,0; 98,6)	98,2 (94,1; 99,0)	98,3 (96,9; 98,9)
ABE, ммоль/л	0,1 (-1,4; 0,7)	-0,1 (-1,4; 0,8)	-3,4 (-5,3; -1,5)	-2,7 (-4,9; -2,0)	-0,15 (-1,5; 0,2)	-1,4 (-2,4; -0,3)
HCO ₃ , ммоль/л	23,8 (23,3; 24,5)	23,7 (23,2; 24,8)	20,4 (19,0; 22,2)	21,6 (20,6; 23,6)	23,9 (22,3; 24,5)	23,3 (22,5; 25,0)

Примечание. * имеются статистически значимые различия между группами ($p=0,011$; критерий Манна–Уитни).

Note. * there are statistically significant differences between the groups ($p=0.011$; Mann–Whitney test).

с 1-й группой ($p=0,011$; критерий Манна–Уитни), однако находился в пределах физиологической нормы.

Медиана длительности лечения в отделении интенсивной терапии для пациентов 1-й и 2-й группы составила 2 суток (min 1 сутки, max 5 суток); в стационаре для пациентов 1-й группы — 15 (14; 21) суток, 2-й группы — 16 (14; 18) суток, статистически значимых различий не выявлено ($p=0,324$ и $0,345$ соответственно; критерий Манна–Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведённый анализ данных показал, что интратекальное применение морфина во 2-й группе пациентов приводит к статистически значимому ($p=0,017$) снижению длительности ИВЛ после операции в сравнении с 1-й группой (300 (247; 435) и 200 (150; 360) мин соответственно). Во 2-й группе пациентов также отмечено снижение интенсивности болевого синдрома на 2,1 балла на 10-м этапе исследования и на 1,7 балла на 11-м этапе исследования в сравнении с 1-й группой. Улучшение обезболивания у пациентов 2-й группы привело к уменьшению частоты внутривенного применения морфина в первые сутки после операции, показатель NNT (число пациентов, которых нужно лечить) составил 1,67.

Обсуждение основного результата исследования

В нашем исследовании применение морфина интратекально в дозе 200 мкг привело к улучшению

послеоперационной анальгезии. Обнаружено статистически значимое снижение интенсивности боли во 2-й группе пациентов на 10-м (1,3 (1,0; 2,5) балла) и 11-м (2,0 (2,0; 3,5) балла) этапах исследования в сравнении с 1-й группой (3,4 (3,0; 4,0) и 3,7 (3,0; 4,0) балла соответственно). Также отмечено статистически значимое ($p=0,001$) снижение частоты применения внутривенного морфина в первые сутки после операции у пациентов 2-й группы (7 применений) по сравнению с 1-й группой (21 применение).

Схожие данные были представлены в исследовании J.A. Alhashemi и соавт., где при использовании интратекального морфина в дозах 250 и 500 мкг в сравнении с контрольной группой отмечалось статистически значимое снижение дозы внутривенного морфина ((13,6±7,8), (11,7±7,4) и (21,3±6,2) мг соответственно) [8]. D. Yarıci и соавт. отметили снижение интенсивности боли на 50% и дозы введённого петидина с 150 до 50 мг в первые 24 часа после операции [10]. Также факты уменьшения выраженности боли в течение 48 часов и длительности ИВЛ после операции описаны в метаанализе I.-W. Chen и соавт., посвящённом интратекальному применению морфина в кардиохирургии [11].

В представленной нами научной работе обнаружено статистически значимое уменьшение ИВЛ с 300 (247; 435) мин у пациентов 1-й группы до 200 (150; 360) мин во 2-й группе пациентов. Аналогичные результаты были представлены D. Yarıci и соавт., которые отметили сокращение длительности ИВЛ с (4,86±1,38) часа в контрольной группе пациентов до (3,58±1,57) часа в группе с интратекальным введением 7 мкг/кг морфина [10]. Также Y. Mehta и соавт. в своём исследовании описали уменьшение длительности ИВЛ после операции с (11,25±3,94)

до $(9,47 \pm 3,83)$ часа при интратекальном применении 8 мкг/кг морфина [12]. Однако в работе J.A. Alhashemi и соавт. не было обнаружено статистически значимого ($p=0,27$) сокращения длительности послеоперационной ИВЛ при введении 250 или 500 мкг морфина в сравнении с группой контроля ((441 ± 207) , (325 ± 188) и (409 ± 245) мин соответственно) [8]. При этом M.A. Chapeu и соавт. продемонстрировали значительное увеличение времени до экстубации трахеи у пациентов, получавших интратекально морфин в дозе 10 мкг/кг в сочетании с системным введением фентанила (20 мкг/кг) [7].

На наш взгляд, различные результаты получены авторами в своих исследованиях из-за существенных отличий в дозе введённого морфина, дизайне исследования и применяемых клинических протоколах обезболивания.

При этом мнения всех авторов сходятся в том, что наиболее серьёзным побочным эффектом интратекального введения морфина является отсроченное угнетение дыхания. Симптомы проявляются в течение 2–24 часов после инъекции, их выраженность сильно варьирует и в основном зависит от дозы введённого препарата. Частота угнетения дыхания после введения менее 1 мг морфина интратекально колеблется от 0,5 до 3,0% в зависимости от конкретного исследования [13–15]. Например, в исследовании K.H. Gwirtz и соавт. с участием 5969 человек, получавших 200–800 мкг морфина интратекально, угнетение дыхания (определённое как частота дыхания менее 10 вдохов в минуту или pCO_2 более 50 мм рт. ст.) наблюдалось у 3,0% пациентов [16]. В свою очередь исследование A. Koning и соавт. показало, что угрожающее жизни угнетение дыхания возникает только при введении более 900 мкг морфина или при его сочетании с другими препаратами, влияющими на дыхание [14].

Согласно результатам исследований, ещё одной нежелательной реакцией, значимо увеличивающейся при интратекальном применении морфина, является кожный зуд (до 37% пациентов). В литературных источниках не было зафиксировано повышения частоты послеоперационной тошноты и рвоты при таком способе введения препарата [11, 13].

В рамках нашего собственного исследования не зафиксировано статистически значимого увеличения частоты угнетения дыхания после введения морфина интратекально в дозе 200 мкг, что, возможно, связано с низкой дозой препарата и невключением в исследование пациентов с obstructивным апноэ сна. Количество пациентов с послеоперационной тошнотой и рвотой, а также кожным зудом составило два человека, что не позволяет сделать статистически значимых выводов.

Ограничения исследования

Ограничением исследования выступает небольшой объём выборки, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение данного вопроса на больших группах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в нашем исследовании, могут быть использованы для повышения эффективности анестезиологического обеспечения у взрослых пациентов при выполнении кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Сочетание ОМЗА с интратекальным введением морфина способствует сокращению времени проведения ИВЛ, улучшает послеоперационную анальгезию и уменьшает частоту внутривенного применения наркотических анальгетиков у пациентов. На наш взгляд, необходимо проведение дальнейших исследований с целью определения оптимальной дозы морфина и влияния предложенной методики анестезии на отдалённые результаты лечения пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Осипенко Д.В. — разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, подготовка и редактирование текста статьи; Силанов А.А. — разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных; Марочков А.В. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста статьи; Римашевский В.В. — подготовка и редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» (протокол № 4 от 16.12.2021 г.). Государственная регистрация исследования № 20230254 от 01.03.2023 г.

Источник финансирования. Грант Президента Республики Беларусь в области медицины на 2022 год (распоряжение № 248рп от 30 декабря 2022 г.).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Osipenko D.V. — development of the study design, data collection, analysis and interpretation of the obtained data, statistical processing, preparation and editing of the text of the article; Silanau A.A. — development of the study design, data collection, analysis and interpretation of the obtained data; Marochkov A.V. — development of the study design, analysis and interpretation of the obtained data, preparation and editing of the text of the article; Rimashevsky V.V. — preparation and editing of the text of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Committee of the Gomel Regional Clinical Cardiology Center (Protocol No. 4 dated December 16, 2021). State registration of the study No. 20230254 dated March 01, 2023.

Funding source. Grant of the President of the Republic of Belarus in the field of medicine for 2022 (Order No. 248rp dated December 30, 2022).

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ovechkin AM, Bayalieva AZh, Yezhevskaya AA, et al. Postoperative anesthesia. Clinical recommendations. *Bulletin of intensive care named after A.I. Saltanov*. 2019;(4):9–33. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33 EDN: PTYGOG
- Klepcha TI, Dudko VA, Lipnitskiy AL, Marochkov AV, et al. Use of concomitant anesthesia (endotracheal anesthesia and femoral nerve block) in cardiac surgery: a prospective, cross-sectional study. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2024;18(1):63–71. doi: 10.17816/RA624309
- Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5–33. doi: 10.1093/ejcts/ezx314
- Osipenko DV, Marochkov AV. Parasternal blockade as a component of general balanced endotracheal anesthesia during heart valve surgery. *Surgery in Eastern Europe*. 2020;9(3):275–286. doi: 10.34883/Pl.2020.9.3.024 EDN: ZLXDQY
- Guimarães-Pereira L, Reis P, Abelha F, et al. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain*. 2017;158(10):1869–1885. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000977
- Rawal N. Intrathecal opioids for the management of post-operative pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2023;37(2):123–132. doi: 10.1016/j.bpa.2023.01.001
- Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Intrathecal morphine for coronary artery bypass graft procedure and early extubation revisited. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;13(5):574–578. doi: 10.1016/s1053-0770(99)90010-1
- Alhashemi JA, Sharpe MD, Harris CL, Sherman V, Boyd D. Effect of subarachnoid morphine administration on extubation time after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000;14(6):639–644. doi: 10.1053/jcan.2000.18300
- Elgendy H, Helmy HAR. Intrathecal Morphine Improves Hemodynamic Parameters and Analgesia in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement Surgery: A Prospective, Double-Blind, Randomized Trial. *Pain Physician*. 2017;20(5):405–412.
- Yapici D, Altunkan ZO, Atici S, et al. Postoperative Effects of Low-Dose Intrathecal Morphine in Coronary Artery Bypass Surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2008;23(2):140–145. doi: 10.1111/j.1540-8191.2007.00566.x
- Chen IW, Sun CK, Ko CC, et al. Analgesic efficacy and risk of low-to-medium dose intrathecal morphine in patients undergoing cardiac surgery: An updated meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1017676. doi: 10.3389/fmed.2022.1017676
- Mehta Y, Kulkarni V, Juneja R, et al. Spinal (subarachnoid) morphine for off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2004;7(3):E205–210. doi: 10.1532/HSF98.20033014
- Ciconini LE, Ramos WA, Fonseca ACL, Nooli NP, Gosling AF. Intrathecal Morphine for Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Card Anaesth*. 2024;27(1):3–9. doi: 10.4103/aca.aca_48_23
- Koning MV, Reussien E, Vermeulen BAN, et al. Serious Adverse Events after a Single Shot of Intrathecal Morphine: A Case Series and Systematic Review. *Pain Res Manag*. 2022;2022:4567192. doi: 10.1155/2022/4567192
- Davis I. Intrathecal morphine in aortic aneurysm surgery. *Anaesthesia*. 1987;42(5):491–497. doi: 10.1111/j.1365-2044.1987.tb04040.x
- Gwartz KH, Young JV, Byers RS, et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg*. 1999;88(3):599–604. doi: 10.1097/0000539-199903000-00026

ОБ АВТОРАХ

* **Силанов Александр Александрович;**

адрес: Республика Беларусь, 246144, Гомель, ул. Медицинская, д. 4;
ORCID: 0000-0002-1849-071X;
eLibrary SPIN: 8914-5846;
e-mail: aiasilanov2010@gmail.com

Осипенко Дмитрий Васильевич, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-4838-1140;
eLibrary SPIN: 9387-5762;
e-mail: osipenko081081@mail.ru

Марочков Алексей Викторович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5092-8315;
eLibrary SPIN: 2477-0659;
e-mail: marochkov@mail.ru

Римашевский Владислав Викторович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-4516-8192;
eLibrary SPIN: 1897-9814;
e-mail: rimwlad@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Aliaksandr A. Silanau,** MD;

address: 4 Medicinskaya st, Gomel, Republic of Belarus, 246144;
ORCID: 0000-0002-1849-071X;
eLibrary SPIN: 8914-5846;
e-mail: aiasilanov2010@gmail.com

Dmitry V. Osipenko, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-4838-1140;
eLibrary SPIN: 9387-5762;
e-mail: osipenko081081@mail.ru

Alexey V. Marochkov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-5092-8315;
eLibrary SPIN: 2477-0659;
e-mail: marochkov@mail.ru

Vladislav V. Rimashevsky, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-4516-8192;
eLibrary SPIN: 1897-9814;
e-mail: rimwlad@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author