

На правах рукописи

Шмерко Павел Сергеевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кохно Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Верещагин Иван Павлович

доктор медицинских наук, профессор

Шевченко Владимир Петрович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение дополнительного постдипломного образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2010 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета

Автореферат разослан «___» _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Проблема купирования послеоперационной боли остается актуальной в нашей стране и за рубежом. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 % до 75 % пациентов (Овечкин А. М., 2006; Dolin S., 2002; Cohen E., 2004; Seers K., 2004). Одним из основных принципов интенсивной терапии в послеоперационном периоде является обеспечение адекватной анальгезии. Доказано, что наличие болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде может являться причиной развития кардиореспираторных, тромбоэмболических осложнений, сопровождаться нарушением функции желудочно-кишечного тракта и других органов и систем организма (Дионисов С. М., 1963; Марини Д. Д., 2002; Осипова Н. А., 2008).

Все известные методы послеоперационного обезболивания наряду с определенными преимуществами обладают и серьезными недостатками (Freedland S., 2002; Gordon S., 2002). Основным недостатком является вторичность послеоперационной анальгезии по отношению к развившемуся болевому синдрому, основой которого является индуцированная хирургической травмой гиперактивация ноцицептивных структур ЦНС (Ферранте Ф. М., 1998).

Согласно современным представлениям о механизмах боли, любое хирургическое воздействие способно вызывать длительные и стойкие изменения функций сегментарных и супрасегментарных ноцицептивных структур ЦНС (центральная и периферическая сенситизация). Следствием чего является развитие гиперальгезии, проявляющейся формированием интенсивного болевого синдрома и увеличением потребности в анальгетиках (Зильбер А. П., 1998; Kehlet H., 2006; Liu S., 2004; Neal J., 2003). В связи с этим значительный интерес представляет концепция предупреждающей анальгезии (ПА). Основой ПА является предотвращение индуцированных хирургическим вмешательством изменений нейрональной активности ноцицептивных структур ЦНС за счет полной блокады или максимального ограничения интенсивности периперационного ноцицептивного входа (Breivik H., 2006; Christopherson R.,

2003). Основное условие – лечебные мероприятия должны быть начаты до начала хирургического вмешательства, так как для развития гиперальгезии необходимо, чтобы первичные импульсы из зоны травмы достигли задних рогов спинного мозга (Овечкин А. М., 2004; Никода В. В., 2002; Chou Y. J., 2005).

Важным направлением улучшения качества обезболивания, в том числе снижение выраженности нежелательных эффектов, является разработка методов комбинированного применения анальгетиков с различными механизмами действия и оптимизация методов их введения (Chir J., 2009; Sen M., 2009). В этой связи понятен интерес к препаратам, реализующим свой анальгетический эффект, минуя опиоидные рецепторы, к числу которых относятся НПВС (кеторолак трометамин) и производных парацетаминофенола (парацетамол). Кеторолак трометамин и парацетамол обладают анальгетической эффективностью, сравнимой с опиоидами, быстрым началом действия, имеют парентеральные формы выпуска, что позволяет их рассматривать как препараты выбора для ПА и послеоперационного обезболивания (Karaaslan D., 2006; Victorzon M., 2007; Kamelgard J., 2006).

Проведённый анализ литературных источников свидетельствует о недостаточном освещении вопросов, связанных с использованием парацетамола и кеторолака трометамина, их эффективности в концепции предупреждающей аналгезии у больных после лапароскопических хирургических вмешательств.

Цель исследования. Повышение качества периоперационной аналгезии путем использования парацетамола и кеторолака трометамина у больных после лапароскопических хирургических операций.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние системной гемодинамики у больных на этапах анестезии при лапароскопических операциях с использованием предупреждающей аналгезии.

2. Изучить выраженность ранних реакций иммунной системы и стресс-ответа на примере исследования уровня гликемии и цитокинов (ФНО- α), СРБ плазмы крови на фоне периоперационного использования НПВС и парацетамола в лапароскопической хирургии.

3. Оценить качество послеоперационного обезболивания у больных после лапароскопических операций на фоне использования НПВС и парацетамола.

4. Провести сравнительный анализ эффективности использования НПВС (кеторолак трометамин), парацетамола и наркотических анальгетиков для коррекции ПБС у пациентов после выполнения лапароскопических операций.

5. На основании результатов исследования оптимизировать метод периоперационной анальгезии с использованием парацетамола, кеторолака трометамина у больных с лапароскопическими операциями в верхнем этаже брюшной полости.

Научная новизна. Впервые обоснована и доказана эффективность мультимодальной анальгезии в периоперационном периоде у больных после лапароскопических операций на верхнем этаже брюшной полости. Установлена информативная ценность показателей гликемии и цитокинового профиля как маркеров операционного стресса и объективного показателя выраженности болевого синдрома. Дана сравнительная оценка анальгетической эффективности применения НПВС и парацетамола у больных после лапароскопических операций на органах брюшной полости.

Практическая значимость. Полученные результаты исследования оптимизируют протокол анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания у пациентов после лапароскопических операций. Методика ПА позволила улучшить качество периоперационной анальгезии, уменьшить выраженность сдвигов показателей системной гемодинамики и стресс-ответа организма. Сравнительный анализ анальгетической эффективности НПВС и парацетамола свидетельствует о клинически значимой эффективности мультимодального подхода к послеоперационному обезболиванию.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Периперационная ноцицептивная импульсация с формированием послеоперационного болевого синдрома в лапароскопической хирургии сопровождается стресс-ответом организма в виде активации провоспалительного ответа на уровне цитокинов.

2. Применение предупреждающей анальгезии позволяет избежать чрезмерного стресс-ответа организма, в том числе на уровне цитокинов, а также снизить интенсивность послеоперационного болевого синдрома у больных после лапароскопической хирургии.

3. Использование мультимодального подхода к периоперационному обезболиванию по сравнению с изолированным использованием наркотического анальгетика значительно снижает интенсивность болевого синдрома и степень воспалительной реакции в послеоперационном периоде.

Внедрение. Результаты исследований внедрены в клиническую практику отделения анестезиологии и реанимации Дорожной клинической больницы на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» и в учебный процесс кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета.

Апробация. Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения боли» (Новосибирск, 2006), на сетевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии и интенсивной терапии» (Санкт-Петербург, 2007) и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургии» (Новосибирск, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них одна – в ведущем рецензируемом научном журнале, рекомендуемом ВАК для публикаций основных результатов исследований.

Структура и объем диссертации. Текст диссертации изложен на 102 страницах и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав,

заклучения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа содержит 18 таблиц, иллюстрирована 8 рисунками. Библиография включает 211 источников, из них 81 отечественных и 130 зарубежных авторов.

Личное участие автора. Весь материал, представленный в диссертации, обработан и проанализирован лично автором. Автор принимал непосредственное участие в анестезиологическом обеспечении и послеоперационном наблюдении 100 % участников исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на основе анализа результатов обследования 104 больных, находившихся на лечении в Негосударственном учреждении здравоохранения Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», которым в плановом порядке были проведены видеолапароскопические операции по поводу заболеваний органов брюшной полости. Сбор и анализ информации осуществлялся в период с 2006 по 2008 год. Проведение исследования санкционировано решением локального этического комитета Дорожной Клинической Больницы на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» (протокол № 2/2006 от 27.10.2006).

Критерии включения в исследование: 1) возраст от 21 до 69 лет включительно; 2) диагнозы хронического холецистита и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, установленные на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования; 3) видеолапароскопическая методика хирургического лечения; 4) риск анестезии по ASA I – II; 5) информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) риск анестезии по ASA III и более степени; 3) наличие двух и более сопутствующих патологий (хронические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем и желудочно-кишечного тракта); 4) длительность операции более 90 минут; 5) конверсия по ходу операции.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Рандомизация больных, которые соответствовали критериям включения, проводилась с применением метода «конвертов». Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

Характеристика больных по полу представлена в таблице 1. Из обследованных больных было 88 женщин (84,6 %) и 16 мужчин (15,4 %), преобладающее количество больных составляли женщины, что соответствует распределению по половому признаку при исследуемых нозологиях.

Таблица 1

Распределение больных в группах по полу

Пол	Группа сравнения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
Женщины	20 (83,3 %)	26 (86,6 %)	21(87,5 %)	21(80,8 %)	88 (84,6 %)
Мужчины	4 (16,7 %)	4 (13,4 %)	3 (12,5 %)	5 (19,2 %)	16 (15,4 %)
Всего	24 (100 %)	30 (100 %)	24 (100 %)	26 (100 %)	104 (100 %)

Характеристика больных по возрасту представлена в таблице 2, из которой видно, что преобладали больные в возрасте от 41 до 60 лет (69,3 %).

Таблица 2

Распределение больных в группах по возрасту

Возраст, лет	Группа сравнения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
21 – 30	2 (8,3 %)	4 (13,3 %)	2 (8,4 %)	2 (7,7 %)	10 (9,6 %)
31 – 40	2 (8,3 %)	2 (6,7 %)	3 (12,5 %)	3 (11,5 %)	10 (9,6 %)
41 – 50	10 (41,7 %)	12 (40 %)	10 (41,6 %)	13 (50 %)	45 (43,3 %)
51 – 60	7 (29,2 %)	8 (26,7 %)	6 (25 %)	6 (23,1 %)	27 (26 %)
Старше 60	3 (12,5 %)	4 (13,3 %)	3 (12,5 %)	2 (7,7 %)	12 (11,5 %)
Всего	24 (100 %)	30 (100 %)	24 (100 %)	26 (100 %)	104 (100 %)

По характеру заболевания и проведенной операции 91,3 % (95 человек) составляли больные с хроническим калькулезным холециститом. Больные с гастроэзофагальнорефлюксной болезнью, грыжей пищеводного отверстия

диафрагмы составили 8,7 % (9 человек). Среди эндоскопических операций преобладали лапароскопические холецистэктомии (таблица 3).

Таблица 3

Распределение больных в группах по характеру выполненных операций

Заболевание	Группа сравнения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
Лапароскопическая холецистэктомия	22 (91,7 %)	27 (90 %)	22 (91,7 %)	24 (92,3 %)	95 (91,3 %)
Лапароскопическая фундопликация	2 (8,3 %)	3 (10 %)	2 (8,3 %)	2 (7,7 %)	9 (8,7 %)

Степень анестезиологического риска оценивалась по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). По степени анестезиологического риска больные распределялись по группам равномерно и соответствовали I – II классу (таблица 4).

Таблица 4

Распределение больных по степени анестезиологического риска (ASA)

Степень риска	Группа сравнения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
I	20 (83,3 %)	26 (86,6 %)	21(87,5 %)	21(80,8 %)	88 (84,6 %)
II	4 (16,7 %)	4 (13,4 %)	3 (12,5 %)	5 (19,2 %)	16 (15,4 %)
Всего	24 (100 %)	30 (100 %)	24 (100 %)	26 (100 %)	104 (100 %)

Сопутствующая патология выявлена у 67 пациентов (64,5 %), из них – гипертоническая болезнь 1 – 2 стадий – у 19 человек (18,3 %), хронический бронхит – у 18 человек (17,3 %), варикозная болезнь нижних конечностей – у 10 человек (9,6 %), язвенная болезнь желудка – у 14 человек (13,5 %), сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации – у 6 человек (5,8 %). По группам пациенты с сопутствующей патологией распределились равномерно (рис. 2).

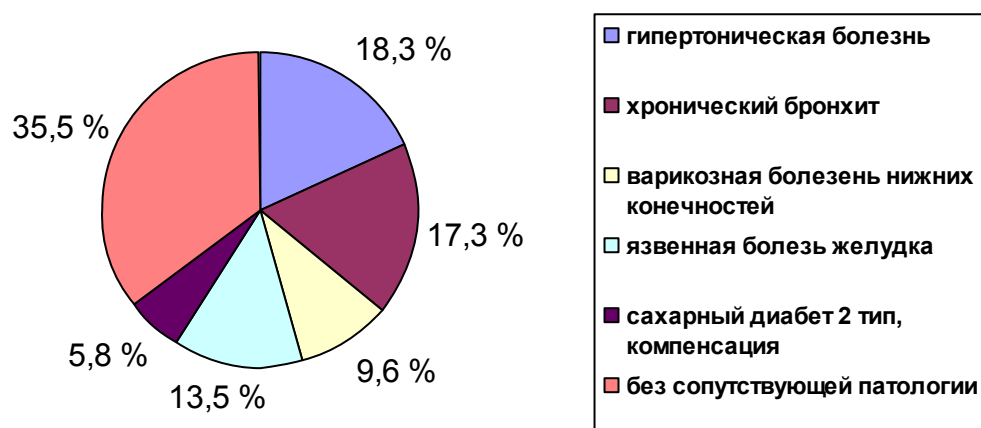


Рис. 2. Распределение пациентов по сопутствующей патологии

В соответствии с задачами исследования больные были разделены на четыре группы (три основные и группа сравнения). Как представлено в таблице 5, группы достоверно не различались между собой по возрасту, массе тела, длительности оперативного вмешательства.

Таблица 5

**Распределение пациентов по методике периоперационной аналгезии
(M ± SD)**

Показатель	Группы исследования				P
	группа 1 (n = 30)	группа 2 (n = 26)	группа 3 (n = 24)	группа сравнения (n = 24)	
Периоперационная аналгезия	парацетамол	кеторолак	парацетамол + кеторолак	промедол	
Возраст (лет)	49,1 ± 1 0,9	49,5 ± 10,7	46,9 ± 13,7	51,2 ± 9,8	> 0,05
Масса тела (кг)	73 ± 11,4	75 ± 9,6	73,7 ± 7,1	78,9 ± 7,2	> 0,05
Длительность операции (мин)	48,9 ± 16,6	44,6 ± 22,9	45,8 ± 19,6	47,9 ± 18,1	> 0,05

В первой группе (30 больных) использован препарат парацетамол в дозе 1000 мг внутривенно за 15 минут до операции, в дозе 1000 мг с интервалом 4 – 6 часов после операции, но не более 4000 мг в сутки. Во второй группе (24 больных) – кеторолак трометамин внутримышечно в дозе 30 мг за 15 минут до начала операции, 30 мг через 6 – 8 часов после операции, но не более 90 мг в

сутки. В третьей группе (26 больных) применяли парацетамол в дозе 1000 мг внутривенно за 15 минут до операции, 1000 мг через 6 – 8 часов после операции и кеторолак трометамин 30 мг внутримышечно после основного этапа операции, 30 мг через 10 – 12 часов после операции. В группе сравнения (24 больных) с целью послеоперационного обезболивания применялся промедол 20 мг внутримышечно.

Методика анестезиологического обеспечения. Анестезиологическое обеспечение проводилось по стандартной методике. Премедикация на операционном столе включала применение атропина сульфата (0,01 мг/кг), димедрола (1% – 1,0 мл), промедола (0,25 – 0,30 мг/кг) и мидозолама (0,07 мг/кг), индукция анестезии достигалась тиопенталом натрия 5 – 7 мг/кг. Миорелаксация достигалась введением атракурия безилата (0,7 мг/кг/час). ИВЛ аппаратом Dreger Fabius, параметры вентиляции: FiO_2 30–40 %, Vt 8 – 10 мл/кг, F 10 – 14 в минуту. Дальнейшее поддержание анестезии достигалось внутривенным введением кетамина (первая доза 1 мг/кг, последующие – 0,5 мг/кг), фентанила (6 – 7 мкг/кг/час) и дроперидола (0,02 мг/кг). Инфузионная терапия осуществлялась растворами кристаллоидов из расчета 5 – 10 мл/кг/час.

Методика оценки гемодинамики. Интраоперационно проводилось постоянное наблюдение монитором Philips MP 40. Непрерывно контролировались следующие показатели: число сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивное АД (среднее), с регистрацией параметров этапах: 1 – до операции, 2 – травматичный этап операции, 3 – конец операции, но до экстубации.

Лабораторные методы оценки. Определение уровней глюкозы крови проводилось на трех этапах: 1 – до операции, 2 – основной этап операции, 3 – через 24 часа после окончания операции. Использовали глюкозооксидантный метод “Новоглюк” с набором реактивов “Бест” (Россия) при помощи аппарата PHOTOMETER 5010, Boehringer Mannheim GmbH (Германия). Определение

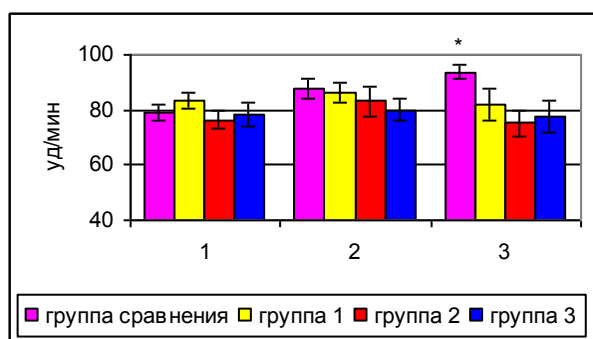
уровня ФНО- α осуществлялось на трех этапах: 1 – до операции, 2 – через 1 час после оперативного лечения, 3 – через 24 часа после окончания операции. Определение содержания фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α) в сыворотке крови выполнялось иммуноферментным методом с использованием реагентов ProCon (“Протеиновый контур”, Россия). Определение уровней СРБ осуществлялось на двух этапах: 1 – до операции, 2 – через 24 часа после окончания операции. Определение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови выполнялось методом иммунопреципитации с использованием реагентов Thermo electron (Финляндия).

Анализ выраженности послеоперационного болевого синдрома осуществлялся в исследуемых группах через 2 и 24 часа после окончания хирургического вмешательства. Уровень боли оценивали в состоянии покоя по десятибалльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценка удовлетворенности послеоперационным обезболиванием проводилась через 24 часа после окончания оперативного лечения по следующим критериям: 1) плохая – послеоперационная анальгезия вызывала неприятные ощущения и в дальнейшем её применение было нежелательно; 2) приемлемая – были отдельные жалобы, но субъективно больные обезболивание считали вполне допустимым; 3) хорошая – жалоб не было, в дальнейшем пациенты хотели бы получать аналогичное послеоперационное обезболивание.

Статистические методы исследования. Данные, полученные в результате проведенных исследований, обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), стандартного отклонения (SD). Достоверность различий средних величин сравниваемых групп определяли по критерию Стьюдента. При анализе качества анестезии использовался критерий χ^2 Пирсона. Расчеты проводились с помощью программы статистической обработки «Microsoft Office».

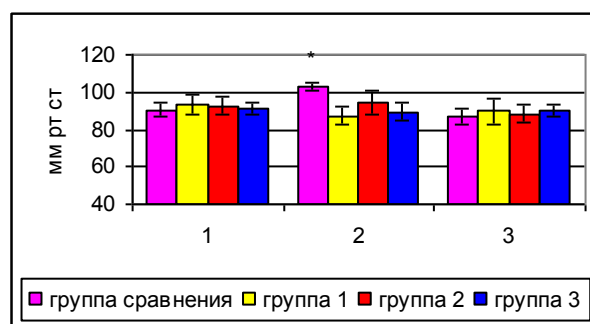
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена сравнительная оценка параметров гемодинамики: частота сердечных сокращений (рис. 3), неинвазивное (среднее) АД (рис. 4). Исходные показатели САД и ЧСС во всех группах были сравнимы и находились в пределах физиологической нормы. В группе сравнения отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение САД на втором этапе исследования по сравнению с исходными данными на 13,9 %, при этом средняя величина ЧСС увеличивалась на 10,8 %, на 3 этапе достоверное учащение ЧСС составило 18,3 % ($p < 0,05$). На втором этапе исследования в первой и третьей группах происходило недостоверное снижение средних показателей САД на 7,4 % и 2,5 % соответственно, во второй группе больных отмечалось недостоверное повышение САД на 1,9 %. На третьем этапе отмечена тенденция к восстановлению параметров гемодинамики во всех исследуемых группах. Изменения параметров гемодинамики свидетельствовали о достаточной степени анестезиологической защиты в ходе лапароскопической операции. Динамика показателей САД была характерной для ноцицептивных эффектов карбоксиперитонеума, характер динамики ЧСС свидетельствовал о недостаточной ноцицептивной защите в группе сравнения.



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Рис. 3. Динамика показателей ЧСС в выделенных группах больных



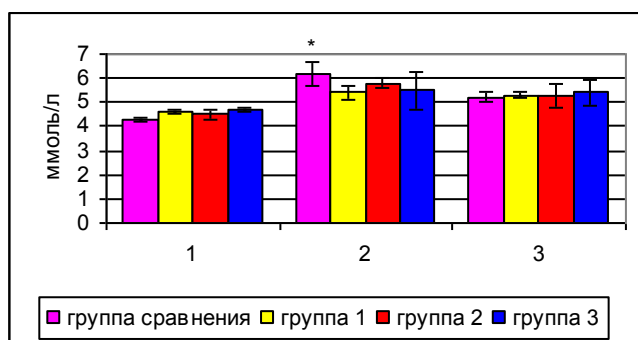
* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Рис. 4. Динамика показателей САД в выделенных группах больных

Сравнительный межгрупповой анализ уровня глюкозы крови как маркера стресс-ответа на этапах лапароскопических вмешательств в выделенных группах больных (рис. 5), показал однонаправленность изменений гликемии, харак-

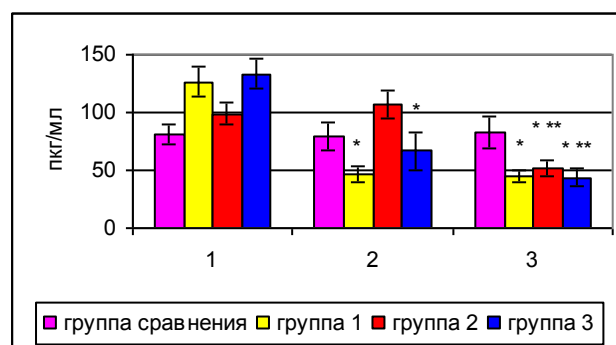
терных для интраоперационного периода, однако их выраженность была различной. Происходило достоверное увеличение средних уровней глюкозы крови на втором этапе исследования в группе сравнения на 44,1 % ($p < 0,05$), что, по-видимому, объяснялось недостаточной интраоперационной антистрессорной защитой. В основных группах больных все изменения содержания глюкозы крови на втором этапе исследования находились в пределах стресс-нормы, имелась лишь тенденция к повышению (17,4 %, 26,2 %, 17 % соответственно), что обусловлено дополнительной защитой в виде ПА. На третьем этапе исследования в группе сравнения показатель глюкозы повышался на 20,9 %. В основных группах больных повышение глюкозы составило 6,5 %, 17,7 %, 14,9 % соответственно. Динамика указывала на эффективность НПВС и парацетамола в периоперационном периоде в профилактике стресс-реакций в лапароскопической хирургии.

Сравнительный межгрупповой анализ уровней ФНО- α в сыворотке крови проведен с целью оценки адекватности анестезиологического обеспечения, степени активации провоспалительного цитокинового каскада у больных в выделенных группах (рис. 6).



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Рис. 5. Динамика показателей глюкозы крови в выделенных группах больных



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

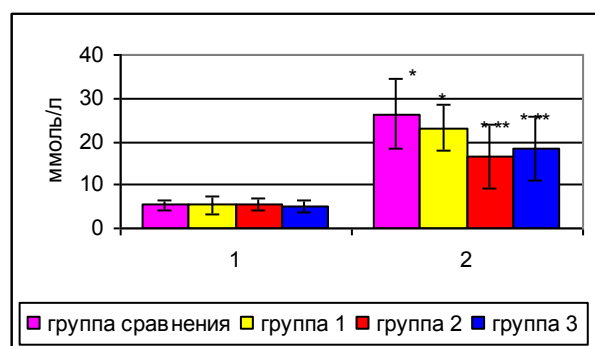
** $p < 0,05$ по сравнению с данными 2 этапа

Рис. 6. Динамика содержания ФНО- α крови в выделенных группах больных

Показатели ФНО- α были исходно повышенными в 1,5 – 2 раза у большинства больных во всех исследуемых группах, что по нашему мнению объяснялось наличием хронического очага воспаления и эффектами предоперационного стресса. В группе сравнения отмечено недостоверное снижение среднего

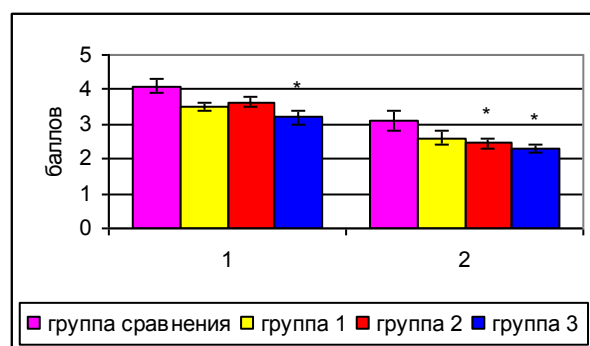
содержания цитокина ФНО- α на втором этапе на 2,8 % ($p > 0,05$) и повышение – на третьем этапе на 1,8 % ($p > 0,05$). В основных группах больных в динамике уровни ФНО- α на втором этапе свидетельствовали о снижении средних значений ФНО- α в сыворотке крови пациентов первой группы на 58,5 % ($p < 0,05$) от исходного уровня, во второй группе зарегистрировано повышение значений ФНО- α в сыворотке крови пациентов на 5,9 % от исходного уровня, у пациентов третьей группы отмечено снижение средних значений ФНО- α в сыворотке крови на 49,9 % ($p < 0,05$) от исходного уровня. Достоверно ($p < 0,05$) снизился средний уровень ФНО- α на третьем этапе по сравнению с первым, во всех трех основных группах, что составляло соответственно 56,3 %, 52,3 %, 63,7 %. При сравнении средних уровней ФНО- α на 3 этапе по сравнению с предыдущим отмечено снижение показателя во всех основных группах, соответственно в первой группе – на 3,7 %, во второй группе – на 48 % ($p < 0,05$), в третьей группе – на 34,5 % ($p < 0,05$). В группе сравнения на втором этапе незначительное снижение ($p > 0,05$) содержания ФНО- α связано с операционным стрессом и недостаточным уровнем антистрессорной защиты. На втором этапе достоверное снижение на 58,5 % ($p < 0,05$) уровня ФНО- α в первой группе указывало на эффективность ПА парацетамолом, что объясняется его эффектом, обусловленным внутривенным введением препарата, высоким уровнем антиноцицептивной защиты. Повышение концентрации ФНО- α во второй группе на 5,9 %, по нашему мнению, может быть обосновано недостаточным эффектом кеторолака трометамина, введенного внутримышечно до оперативного лечения. У пациентов третьей группы на втором этапе достоверное снижение уровня ФНО- α на 49,9 % ($p < 0,05$) доказывало эффективность мультимодального подхода, основанного на сочетанном использовании парацетамола и кеторолака трометамина. На третьем этапе исследования в первой группе больных сохранялось незначительное снижение показателя ФНО- α у 91 % пациентов, во второй группе больных достоверное снижение показателя на 48 % до субнормального уровня ФНО- α – у 83,7 % пациентов, в третьей

группе также отмечалось достоверное снижение уровня ФНО- α на 34,5 % относительно исходных показателей у 95,2 % пациентов. В группе сравнения на третьем этапе показатель ФНО- α недостоверно повышался на 1,8 %, что превышало нормальные значения более чем в 1,5 раза, достижение исходных значений зарегистрировано у 15,4 % пациентов. Таким образом, полученные данные указывают на высокий уровень интраоперационной ноцицептивной защиты и эффективное послеоперационное обезболивание, противовоспалительный эффект НПВС и парацетамола по отношению к группе, где использовался наркотический анальгетик в послеоперационном периоде. Мультиmodalная концепция периоперационного обезболивания на основе сочетанного использования кеторолака трометамин и парацетамола более эффективна у большего числа пациентов при снижении дозы используемых препаратов.



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными
 ** $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения

Рис. 7. Динамика уровней СРБ в выделенных группах больных



* $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения

Рис. 8. Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ в выделенных группах больных

Сравнительный межгрупповой анализ средних величин уровня СРБ с целью оценки степени активности провоспалительного цитокинового каскада, адекватности послеоперационного обезболивания у больных в выделенных группах на первом этапе (рис. 7) показал, что исходные показатели во всех группах соответствовали физиологической норме, этот факт указывает на отсутствие признаков острого воспаления в предоперационном периоде. Через 24 часа зарегистрировано значительное, достоверное повышение ($p < 0,05$) содержания СРБ в крови во всех исследуемых группах, что связано с периоперационным повреждением тканей, активацией воспалительных патологических

реакций, выделением медиаторов болевой чувствительности (простагландинов, интерлейкинов, брадикинина). При сравнительной оценке повышение показателя СРБ в группе сравнения составило более 500 %, что указывало на недостаточный противовоспалительный эффект наркотических анальгетиков. В первой группе уровень СРБ в крови увеличился на 437,7 %, менее выраженные изменения были обусловлены использованием парацетамола. Во второй группе больных динамика прироста СРБ была достоверно ниже ($p < 0,05$) по отношению к группе сравнения и составила 292,2 %, что указывало на выраженный противовоспалительный эффект, значительное снижение ноцицептивной импульсации за счет ингибирования синтеза простагландинов при использовании кеторолака трометамин в ПА и послеоперационного обезболивания. В третьей группе больных изменения показателя СРБ были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (358,8 % от исходного уровня), что подтверждало эффективность ПА и послеоперационного обезболивания, основанного на сочетанном использовании парацетамола и кеторолака трометамин, за счет синергизма эффектов, воздействия на разные уровни болевой импульсации, воспалительного ответа на хирургическую травму.

Сравнительный анализ интенсивности болевого синдрома по ВАШ (рис. 8) показал, что в группе сравнения средний показатель в раннем послеоперационном периоде составлял $4,1 \pm 0,2$ балла, что соответствовало объему и характеру хирургического лечения, и снижался на 24 % через 24 часа. В первой и третьей группах показатели были сопоставимы и составляли $3,5 \pm 0,1$ и $3,6 \pm 0,2$ баллов по ВАШ. Достоверное изменение ПБС по ВАШ $3,2 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$) наблюдалось в третьей группе, что указывало на более высокую эффективность мультимодального подхода с применением парацетамола и кеторолака трометамин в концепции ПА. На втором этапе значимое снижение ПБС отмечалось во второй и третьей группах, соответственно 30,6 % и 28,6 % ($p < 0,05$), что доказывало значительную противовоспалительную и анальгетическую эффективность кеторолака трометамин. Мультимодальный подход к послеоперационному обезболиванию имел сопоставимую эффективность, при снижении дози-

ровки используемых препаратов. Анализируя результаты оценки удовлетворенности обезболиванием в послеоперационном периоде лапароскопических операций (таблица 6), установили, что в третьей группе 75 % респондентов характеризовали анальгезию как «хорошую», во второй и первой группах этот результат составил 60 % и 61,6 % соответственно, в группе сравнения полностью удовлетворено 54,2 % пациентов. Неудовлетворенных анальгезией в третьей группе было 8,3 %, в первой – 13,3 %, во второй – 11,5 %, в группе сравнения – 20,8 % пациентов. Приведенная статистика доказывала эффективность ПА в профилактике ПБС, наилучшие результаты оценки анальгезии получены в группе сочетанного применения кеторолака трометамин и парацетамола.

Таблица 6

Удовлетворенность пациента послеоперационным обезболиванием в исследуемых группах

Показатель	Группы исследования				χ^2
	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 24)	3 группа (n = 26)	группа сравнения (n = 24)	
Плохая, абс (%)	4 (13,3 %)	3 (11,5 %)	2 (8,3 %)	5 (20,8 %)	P < 0,05
Приемлемая, абс (%)	8 (26,7 %)	6 (26,9 %)	4 (16,7 %)	6 (25 %)	P < 0,01
Хорошая, абс (%)	18 (60 %)	15 (61,6 %)	20 (75 %)	13 (54,2 %)	P < 0,01

В результате выполненных исследований были установлены особенности сдвигов системной гемодинамики, стресс-ответа организма на основе изучения динамики уровней глюкозы крови, ФНО- α , СРБ и интенсивности ПБС у больных после лапароскопических операций с применением ПА. Произведена сравнительная оценка различных вариантов ПА и методик послеоперационного обезбоживания. Это позволило оптимизировать методику периоперационного обезбоживания.

ВЫВОДЫ

1. Использование предупреждающей анальгезии в схеме анестезиологического обеспечения лапароскопических операций позволяет обеспечивать более

стабильную системную гемодинамику, так как при применении данной методики на этапах проведения карбоксиперитонеума наблюдается менее значимые колебания среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в сравнении с группой сравнения (увеличение САД на 13,9 %, учащением ЧСС на 18,3 % – в группе сравнения).

2. Использование предупреждающей анальгезии с применением парацетамола и НПВС значительно снижает выраженность реакций иммунной системы и стресс-ответа в периоперационном периоде. Динамика уровня ФНО- α свидетельствует о более выраженной блокаде воспалительной реакции, вызванной операционным стрессом, при использовании парацетамола (снижение ФНО- α на 29 – 47 % по сравнению с группой сравнения). Динамика уровней СРБ отражает клинически значимый противовоспалительный эффект, значительное снижение ноцицептивной импульсации при использовании кеторолака трометамин для послеоперационного обезболивания (снижение СРБ на 33 % по сравнению с группой сравнения).

3. Применение предупреждающей анальгезии повышает качество и удовлетворенность пациентов применяемым послеоперационным обезболиванием после лапароскопических операций. При этом лучшие результаты регистрировались при сочетанном использовании НПВС и парацетамола для послеоперационного обезболивания.

4. При сравнительном анализе эффективности периоперационное использование неопиоидных анальгетиков (кеторолак трометамин, парацетамол) обеспечивает более эффективную профилактику развития центральной сенситизации и гиперальгезии в сравнении с изолированным использованием наркотических анальгетиков. Мультиmodalный подход к послеоперационному обезболиванию имеет сопоставимую эффективность при снижении дозировки используемых препаратов.

5. Оптимизированная методика периоперационной анальгезии у больных после лапароскопических операций, основанная на комбинированном применении НПВС и парацетамола, позволяет повысить степень

ноцицептивной защиты и обеспечить более высокую эффективность послеоперационного обезболивания. Методика может быть рекомендована к широкому применению у больных с лапароскопическими операциями в верхнем этаже брюшной полости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения качества анестезиологической защиты пациентов во время лапароскопических операций оправдано включать в схему анестезиологического обеспечения предупреждающую анальгезию путем внутривенной инфузии парацетамола в дозе 1000 мг за 15 минут до операции, при отсутствии противопоказаний. С целью профилактики раннего послеоперационного болевого синдрома за 15 минут до окончания операции следует осуществлять внутримышечное введение кеторолака трометамин в дозе 30 мг.

2. С целью купирования послеоперационного болевого синдрома после лапароскопических операций целесообразно реализовать мультимодальный подход к обезболиванию, основанный на сочетанном внутривенном применении парацетамола как базисной анальгезии в дозе 1000 мг с интервалом 4 – 6 часов, но не более 4000 мг/сут, и кеторолака трометамин в дозе 30 мг внутримышечно, но не более 90 мг/сут.

3. Предложенная методика периоперационного обезболивания позволяет считать её альтернативой применению наркотических анальгетиков с их клиническими и социальными последствиями.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние упреждающей анальгезии парацетамолом на послеоперационный болевой синдром в лапароскопической хирургии / В. В. Анищенко, В. Н. Кохно, И. Ю. Шахтарин, **П. С. Шмерко** // **Вестник новосибирского государственного университета**. Серия «Биология, клиническая медицина». – 2009. – Том 7, выпуск 3. – С. 88-94.

2. Кохно В. Н. Предупреждающая анальгезия кеторолаком в хирургии / В. Н. Кохно, И. Ю. Шахтарин, **П. С. Шмерко** // Современные достижения и бу-

дущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации : сборник тезисов Всероссийского конгресса анестезиологов-реаниматологов и главных специалистов. – Москва, 2007. – С. 120.

3. **Шмерко П. С.** Упреждающая аналгезия НПВС и парацетамолом в лапароскопической хирургии / **П. С. Шмерко**, В. Н. Кохно, И. Ю. Шахтарин // Всероссийский конгресс анестезиологов и реаниматологов : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 493.

4. Фактор некроза опухоли как маркер анестезиологической защиты / С. Н. Струков, И. Ю. Шахтарин, **П. С. Шмерко**, А. Н. Истомин // Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии : сборник докладов и тезисов сетевой научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 93-94.

5. Струков С. Н. Повышение качества аналгезии в лапароскопической хирургии / С. Н. Струков, **П. С. Шмерко**, И. Ю. Шахтарин // Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии : сборник докладов и тезисов сетевой научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 94.

6. Сравнительная эффективность неопиоидных анальгетиков в лапароскопической хирургии / В. Н. Кохно, **П. С. Шмерко**, А. Н. Истомин, И. Ю. Шахтарин // Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии : материалы шестой межрегиональной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2009. – С. 68.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ПА	– предупреждающая анальгезия
ПБС	– послеоперационный болевой синдром
ПО	– послеоперационное обезболивание
САД	– среднее артериальное давление
СРБ	– С-реактивный белок
ФНО- α	– фактор некроза опухоли – альфа
ЦНС	– центральная нервная система
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ASA	– шкала оценки анестезиологического риска
FiO ₂	– содержание кислорода в дыхательной смеси