

К. Ен-Дин, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, г. Ташкент, Узбекистан

Современные подходы к использованию агонистов κ-, антагонистов μ-опиоидных рецепторов в клинической практике

Недостаточная аналгезия в послеоперационном периоде может стать причиной страданий пациентов, затруднить нормализацию их самочувствия и, в конечном итоге, продлить пребывание в стационаре. В этой связи проведенное проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование показало, что интратекальный налбуфин может быть разумной альтернативой интратекальному морфину.

Агонисты μ-опиоидных рецепторов (морфин, фентанил, промедол, омнопон) являются наиболее распространенными наркотическими анальгетиками (НА) для лечения послеоперационных болей; однако они имеют серьезные побочные эффекты, такие как кожный зуд, угнетение дыхания, послеоперационная тошнота и рвота, задержка мочи, запор, брадикардия и гипотония [1-3], которые увеличивают послеоперационную заболеваемость и смертность, особенно у пожилых пациентов – в основном из-за особенностей снижения физиологических резервов, сопутствующей патологии, изменения фармакодинамики и фармакокинетики препаратов [2, 6, 11].

Спинальная анестезия (САН), по мнению многих авторов, является золотым стандартом анестезиологического пособия при кесаревом сечении [1, 5, 14]. Однако при использовании даже малых эффективных доз (400 мкг) интратекального морфина частота послеоперационной тошноты и рвоты достигает до 40%, а кожный зуд – 90% [1, 8, 16]. Учитывая многочисленные осложнения и побочные эффекты НА с агонистическим влиянием на μ-рецепторы, многие пациенты вынуждены переходить на альтернативный опиоид.

Налбуфин, агонист опиоидных κ-рецепторов и антагонист μ-рецепторов, обеспечивает сравнимую анальгетическую эффективность морфина путем модуляции висцеральной боли [4, 7, 9, 12, 13, 15, 16], но с меньшим количеством побочных эффектов, вызванных опиоидами [3, 4]. В отличие от других НА он обладает минимальным эффектом респираторной депрессии.

Интратекально введенный налбуфин [16] обеспечивает значительно более быстрое начало обезболивания по сравнению с интратекальным морфином, вероятно, благодаря своим липофильным свойствам.

Цель исследования

Сравнение эффективности и побочных эффектов интратекального морфина и налбуфина в послеоперационном периоде у женщин после кесарева сечения.

Материалы и методы исследования

Было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности послеоперационной аналгезии и побочных эффектов у пациенток, перенесших кесарево сечение, выполненное в условиях САН с интратекальным введением морфина и налбуфина (производства «Юрия-Фарм»).

Исследование проведено среди 152 беременных женщин в возрасте от 21 до 36 лет с анестезиологическим риском по ASA II степени, которым было выполнено плановое кесарево сечение под САН. В структуре экстрагенитальной патологии преобладала хроническая анемия различной

степени тяжести – у 125 женщин (82,2%) и инфекции мочевого тракта у 37 женщин (24,3%). Показанием к операции служили: болезнь оперированной матки, несостоятельность рубца на матке, анатомически узкий таз, миопия высокой степени. Продолжительность оперативного вмешательства колебалась в пределах от 30 до 40 минут.

Преинфузию проводили 0,9% раствором натрия хлорида 5 мл/кг за 10 мин до начала САН. Спинальную анестезию выполняли на уровне L_{III} – L_{IV} с использованием спинальной иглы Pencil Point 25-го калибра.

Пациентки были случайным образом распределены в 2 группы. В I группу вошли пациентки (n=74), которым интратекально вводили 400 мкг морфина, а пациенткам II группы (n=78) – налбуфин 800 мкг («Юрия-Фарм») [5, 10], смешанный с 12,5 мг 0,5% раствора Лонгокаин® Хеви (бупивакаина гидрохлорид гипербарический).

Критерии исключения включали: отказ пациентки участвовать в исследовании, противопоказания к САН (коагулопатия или низкий фиксированный сердечный выброс), пациенты с аллергией на любой из исследуемых препаратов.

Критерии оценки

Послеоперационную тошноту и рвоту по 3-балльной шкале (0 – отсутствие симптомов, 1 – симптомы присутствуют, но лечение не требуется, 2 – симптомы присутствуют и требуется лечение) оценивали через 6, 12 и 24 ч после окончания оперативного вмешательства. Кожный зуд оценивали с использованием 4-балльной шкалы (0 – отсутствует; 1 – мягкий; 2 – умеренный; 3 – тяжелый, требующий лечения).

Боль оценивали по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (0 – отсутствие боли и 10 – нетерпимая боль). Боль оценивалась при разрезе кожи, извлечении плода и по окончании операции, а также в послеоперационном периоде каждые 2 ч в течение 12 ч, и если оценка была более 3 баллов, все пациентки получали дополнительные анальгетики. Оценка седации проводилась по шкале Ramsay, сразу после операции, через 6 и 12 часов. Степень моторного блока – по шкале Bromage, регистрировалась каждые 2 мин до разреза кожи. Сенсорный блок оценивали с помощью метода pin-prick, используя иглу для подкожных инъекций, через каждые 2 мин до достижения максимального уровня дерматомы и каждые 30 мин до регрессии к дерматому S1.

Депрессия дыхания у матерей определялась как частота дыхания <10 вдохов/мин, а гипоксия определялась как насыщение кислородом периферической крови менее чем 95% без инсуффляции кислорода. Новорожденных оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте при рождении.

Пациентки были исключены из исследования, если во время операции им требовалось дополнительное введение кетамина.

Анестезиолог и пациентки не знали, какой раствор местного анестетика и адъювант им вводили.

Сразу после САН пациентки были помещены в положение на спине, с левоматочным положением на 15°. Коррекцию артериальной гипотонии проводили мезатоном – при снижении артериального давления более чем на 20% от исходных показателей. Брадикардию, снижение частоты сердечных сокращений до менее чем 55 уд/мин, корригировали атропином (0,3 мг).

Мониторинг артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), степень насыщения кислородом периферической крови (spO₂) регистрировали каждые 3 мин в течение первых 20 мин и в последующем каждые 5 мин в течение всей операции (кардиомонитор фирмы Schiller, Швейцария).

Были отмечены длительность полной аналгезии (время от интратекальной инъекции до первых жалоб больного) и эффективная аналгезия (время от интратекальной инъекции до первого обезболивающего требования). Послеоперационную аналгезию осуществляли внутривенным введением препарата

Инфулган® (парацетамол) 1 г, когда боль по ВАШ превышала 3 балла или по просьбе пациента. Когда балл выше 3 по ВАШ сохранялся более 45 мин, вводили налбуфин в дозе 10 мг внутримышечно.

Результаты исследования и обсуждение

Начало сенсорного блока в I группе составляло 3,07±0,035 мин, тогда как во II группе – 3,01±0,048, а максимальный сенсорный блок был достигнут в I группе на 8,27±0,86 мин, в то время как во II группе это время составило 7,39±0,79 мин. Регрессия до уровня S1 в I группе составляла 215,33±2,4 и во II группе – 209,5±2,6 (табл. 1).

Начало моторного блока в группе с морфином и налбуфином было отмечено соответственно на 1,9±0,029 и 1,88±0,007 мин. Максимальный моторный блок в I группе достигался на 5,20±0,06 мин, тогда как во II группе – на 5,11±0,04 мин, а длительность моторного блока составляла 219,4±2,7 и 213,4±3,1 соответственно.

Длительность полной и эффективной аналгезии была значительно увеличена в I группе по сравнению со II группой и составила 22,3±0,3 ч и 26,5±0,35 ч против 5,6±0,11 и 8,6±0,13 ч (p<0,05).

Послеоперационная оценка по ВАШ была выше во II группе (p<0,05) и составляла 3,7±0,11 балла и ниже в I группе – 1,5±0,07 балла через 6-8 ч после окончания операции (табл. 3).

Из 78 исследуемых женщин II группы в 43 (55,1%) случаях было достаточно введения парацетамола по требованию пациента 2,1±0,059 раза и только в 5 случаях потребовалось

Таблица 1. Характеристика сенсорного блока в исследуемых группах		
	I группа	II группа
Начало сенсорного блока (мин)	3,07±0,035	3,01±0,048
Максимальный сенсорный блок (мин)	8,27±0,86	7,39±0,79
Регрессия (мин)	215,33±2,4	209,5±2,6

Таблица 2. Длительность полной и эффективной аналгезии в исследуемых группах		
	I группа	II группа
Средняя продолжительность полной аналгезии (ч)	22,3±0,3	5,6±0,11*
Средняя продолжительность эффективной аналгезии (ч)	26,5±0,35	8,6±0,13*

Примечание: * – достоверность различий относительно показателей II и I группы.

Таблица 3. Оценка боли по ВАШ в послеоперационном периоде			
	Этапы исследования	I группа	II группа
ВАШ	0-2 ч	0	0
	2-4 ч	1,5±0,07	1,7±0,11
	4-6 ч	1,6±0,059	2,3±0,1*
	6-8 ч	1,55±0,049	3,7±0,11*
	8-12 ч	1,9±0,069	2,7±0,12*

Примечание: * – достоверность различий относительно показателей II и I группы.

Продолжение на стр. 24.

К. Ен-Дин, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, г. Ташкент

Современные подходы к использованию агонистов κ -, антагонистов μ -опиоидных рецепторов в клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 23.

дополнительное введение налбуфина 10 мг в течение суток, при этом оценка по ВАШ составляла $5,2 \pm 0,11$ балла. В то время как в I группе только в 9 (12,1%) случаях потребовалось дополнительное введение по требованию пациента парацетамола 1 г внутривенно дважды в течение 24 ч и в 2 (2,7%) случаях — налбуфина 10 мг внутримышечно.

Послеоперационный зуд наблюдался в I группе в 69 (93,2%) случаях, в то время как во II группе — в 29 (24,3%) (табл. 4). В 48 (64,5%) случаях в группе, получавшей морфин, потребовалось его лечение (введение 5 мг налбуфина внутривенно), тогда как в группе, получавшей налбуфин, — в 2 (2,6%) случаях.

Тошнота и рвота в I группе была отмечена у 59 пациенток (79,7%), во II группе — у 23 (29,5%). Налбуфин 5 мг внутривенно для лечения использовали у 28 (47,5%) пациенток I группы, в то время как во II группе — у 4 (17,3%) (табл. 4).

По шкале оценки седации (Ramsay) в I группе она составляла $3,5 \pm 0,17$; $2,5 \pm 0,12$ и $2,1 \pm 0,18$ балла соответственно сразу после операции, через 6 и 12 ч; во II группе она была достоверно ниже, соответственно $2,2 \pm 0,1$; $1,8 \pm 0,09$ и $1,68 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) (табл. 5).

Частота дыхания была одинаковой для всех групп. Только в 9 (12,1%) случаях в I группе наблюдали эйфорию или дисфорию. Степень насыщения кислородом периферической крови ни в одном случае не была ниже 95% без инсуффляции кислорода в обеих группах.

Ни в одной из исследуемых групп у новорожденных в раннем неонатальном периоде не отмечали ни одного

случая гипоксии плода и неврологического дефицита.

Выводы

1. Интратекальный морфин обеспечивает более длительную (от $22,3 \pm 0,3$ до $26,5 \pm 0,35$ ч) послеоперационную аналгезию пациентов по сравнению с интратекальным введением налбуфина ($5,6 \pm 0,11$ и $8,6 \pm 0,13$ ч).

2. Интратекальный налбуфин в дозировке 800 мкг обеспечивает полноценную аналгезию в послеоперационном периоде в течение $8,6 \pm 0,18$ ч, последующая аналгезия обеспечивается мультимодальным подходом — внутривенным введением парацетамола $2,1 \pm 0,059$ раза в сутки.

3. Налбуфин, введенный интратекально, значительно снижает риск развития побочных эффектов и осложнений, связанных с использованием морфина, в плане развития послеоперационной тошноты и рвоты, кожного зуда и значительной седации пациента в ближайшем послеоперационном периоде. Не оказывает отрицательного влияния на плод и новорожденного в неонатальном периоде адаптации.

4. Налбуфин может успешно применяться для лечения побочных эффектов и осложнений, связанных с применением агонистов μ -опиоидных рецепторов. Применение агониста наркотических κ -рецепторов и антагониста μ -рецепторов налбуфина на фоне использования морфина не вызывает угнетения дыхания и седации пациента и может с успехом применяться дополнительно для послеоперационной аналгезии.

5. Интратекальный налбуфин может быть разумной альтернативой интратекальному морфину.

Таблица 4. Осложнения и побочные эффекты, связанные с интратекальным введением морфина и налбуфина

Исследуемый показатель	Морфин n=74	Кол. пациенток, потребовавших лечения	Налбуфин n=78	Кол. пациенток, потребовавших лечения
Кожный зуд — 0/1/2/3	5/6/15/48	48 (64,5%)	49/19/8/2	2 (2,6%)
Тошнота, рвота — 0/1/2	15/31/28	28 (37,8%)	55/19/4	4 (5,1%)
Респираторная депрессия	0		0	

Таблица 5. Оценка седации (Ramsay)

Этапы исследования	I группа	II группа
После операции	$3,5 \pm 0,17$	$2,2 \pm 0,1^*$
Через 6 ч	$2,5 \pm 0,12$	$1,8 \pm 0,09^*$
Через 12 ч	$2,1 \pm 0,18$	$1,68 \pm 0,12^*$

Примечание: * — достоверность различий относительно показателей II и I группы.

Литература

- Alhashemi J.A., Crosby E.T., Grodecki W. et al. Treatment of intrathecal morphine-induced pruritus following caesarean section. Can J. Anaesth. 1997; 44: 1060-5.
- Ben-David B., Solomon E., Levin H. et al. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: Better anesthesia without prolonging recovery. Anesth Analg. 1997; 85:560-5.
- Bosshart H. Morphine and cancer progression: hydrogen peroxide points to need for more research. J Opioid Manag. 2011; 7(2):93-6.
- Fournier R. et al. Onset and Offset of Intrathecal Morphine Versus Nalbuphine for Postoperative Pain Relief After Total Hip Replacement / Acta Anaesthesiol Scand 2000, 44 (8), 940-945.
- Culebras X., Xavier M. D., Gaggero??, Giovanni M.D. et al. Advantages of Intrathecal Nalbuphine, Compared with Intrathecal Morphine, After Cesarean Delivery: An Evaluation of Postoperative Analgesia and Adverse Effects./Anesthesia & Analgesia. — 2000; 91:3. — P. 601-605.
- Hindle A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 2008;8:81-5.
- Jannuzzi R.G. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature. Clinical Journal of Pain. 2016;32(1):87-93.
- Lin M.L. The analgesic effect of subarachnoid administration of tetracaine combined with low dose of morphine or nalbuphine for spinal anaesthesia. Ma Tsui Hsueh Tsa Chi 1992; 30: 101-5.
- Manjula R., Chaithra G., Amit G. et al. Comparative Study of Bupivacaine with Nalbuphine and Bupivacaine alone for Post-Operative Analgesia in SubArachnoid Block for Lower Limb Surgeries-Prospective Randomised Study. J Anest & Inten Care Med. 2017; 2(2).
- Rawal N., Nuutinen L., Lovering S.L. Behavioral and histopathologic effects following intrathecal administration of butorphanol, sufentanil, and nalbuphine in sheep. Anesthesiology 1991; 75: 1025-1034.
- Singh H., Yang J., Thornton K. et al. Intrathecal fentanyl prolongs sensory bupivacaine spinal block. Can J Anaesth. 1995; 42:987-91.
- Schmauss C., Doherty C., Yaksh T.L. The analgesic effects of an intrathecal administered partial opiate agonist, nalbuphine hydrochloride. Eur J Pharmacol. 1982; 86: 1-7.
- Tiwari A.K., Tomar G.S., Agrawal J. Intrathecal bupivacaine in comparison with a combination of nalbuphine and bupivacaine for subarachnoid block: a randomized prospective double-blind clinical study / Am J Ther. 2013, Nov. — Dec., 20 (6): 592-5.
- Uchiyama A., Ueyama H., Nakano S. et al. Low dose intrathecal morphine and pain relief following caesarean section. Int J Obstet Anesth. 1994; 3: 87-91.
- Wang J.J., Swei S.P., Can K.H. et al. Postoperative pain relief with various epidural narcotics: Demerol, butorphanol, nalbuphine and morphine. Ma Tsui Hsueh Tsa Chi. 1988; 26: 15-24.
- Zeng Z., Lu J., Shu C. et al. A Comparison of Nalbuphine with Morphine for Analgesic Effects and Safety: MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials. 2015. — Sci. Rep. 5:10927.

ДАЙДЖЕСТ

АНТИБИОТИКОТЕРАПІЯ

Концентрации ванкомицина в паравертебральных мышцах во время заднего спондилодеза по поводу нервно-мышечного сколиоза

Целью данного исследования было оценить концентрацию введенного внутривенно ванкомицина в паравертебральных мышцах в заданные моменты времени при проведении заднего спондилодеза (PSF) при нервно-мышечном сколиозе (NMS).

Локальная хирургическая инфекция после PSF по поводу NMS может быть серьезным осложнением, которое способно привести к потребности в длительном использовании антибиотиков, несколькими дополнительными хирургическим вмешательствам, псевдоартрозам и сепсису. Из-за значительной частоты развития локальной инфекции после PSF при NMS профилактическое использование ванкомицина было принято как стандартное мероприятие для профилактической обработки раны.

Методы. В проспективном исследовании приняли участие 20 пациентов, которые подверглись PSF по поводу NMS и получили инфузию ванкомицина до операции. Измерялись сывороточные уровни препарата сразу же после инфузии, во время хирургического вмешательства, а затем через 1, 2 и 4 часа после разреза. Образцы мышечной ткани одновременно получали во время вмешательства и через 1, 2 и 4 часа после. Образцы анализировали методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. 10 мужчин и 10 женщин (9-20 лет) получали инфузию 15 мг/кг ванкомицина в среднем. В сыровотке средний уровень составлял $26,7$ мкг/мл после инфузии, $18,1$ во время вмешательства, $13,2$ — через 1 час, $11,8$ — через 2 ч и $7,6$ — через 4 ч после инфузии. Средний уровень препарата в мышцах составлял $0,5$ мкг/мл при разрезе, $0,6$ — через 1 ч, $0,5$ ч, 2 ч и $0,7$ — через 4 ч после инфузии. Средние сывороточные уровни достигали минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для *Staphylococcus aureus* в момент разреза и во все моменты времени во время операции. Средние мышечные уровни ванкомицина никогда не достигали МИК. У пациентов не наблюдалось сердечных или почечных заболеваний, и у всех участников была нормальная функция почек в соответствии с предоперационными лабораторными показателями.

Выводы. При использовании руководящих принципов для введения внутривенного ванкомицина до операции уровень сыровотки достигал

МИК во время разреза и на всех временных точках во время PSF по поводу нервно-мышечного сколиоза, а уровень концентрации препарата в мышцах не достигал МИК.

Gregory J.R. et al. Vancomycin Concentrations in Paraspinal Muscles During Posterior Spinal Fusions for Neuromuscular Scoliosis. Spine Deform. 2018 Nov — Dec; 6 (6): 736-740

Повторная госпитализация после антибиотикотерапии неосложненного острого аппендицита у взрослых: проспективное исследование

Воспаление червеобразного отростка слепой кишки является наиболее распространенной хирургической причиной «острого живота». Многие рандомизированные исследования сравнивают эффективность консервативной терапии антибиотиками и хирургического вмешательства. Было показано, что противомикробная терапия может быть эффективной в лечении острого аппендицита, однако есть опасения относительно вероятности ошибки выборки в этих работах. Следовательно, чтобы разрешить эти сомнения, в настоящем исследовании использовался комплексный популяционный подход.

Методы. Для эксперимента было отобрано 327 взрослых пациентов, которые были госпитализированы в хирургическое отделение с диагностированным неосложненным острым аппендицитом между мартом 2013 и февралем 2016 года. Все пациенты получили антибиотикотерапию после подтверждения диагноза с помощью компьютерной томографии. Критериями оценки были эффективность лечения, повторная госпитализация и осложнения в течение 1 года наблюдения.

Результаты. Из 327 пациентов, включенных в это исследование, у 8 (2,5%) участников неоперативное (антибиотикотерапия) лечение оказалось неэффективным, и данным пациентам было проведено хирургическое вмешательство во время первичной госпитализации. Из 319 пациентов, находившихся под наблюдением в течение года, 280 (87,8%) не нуждались в аппендэктомии; в то время как 39 (12,2%) пациентов подверглись повторной госпитализации.

Выводы. Антибиотики являются безопасным и эффективным вариантом при лечении острого аппендицита. Этот метод требует тщательной оценки для каждого отдельного пациента, прежде чем он будет использоваться в качестве терапии первой линии. Al-Mulhim A.S. Readmission after antibiotic management of uncomplicated acute appendicitis in adults: prospective study. Eur J. Trauma Emerg Surg. 2018 Oct 26.

