

В.И. Черний, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Применение мультимодальной аналгезии с декскетопрофеном в послеоперационном периоде у онкологических больных

В настоящее время проблема лечения острой послеоперационной боли не утрачивает своей актуальности. Несмотря на уровень достижений современной медицины и многообразие анальгетических препаратов, далеко не все пациенты палат интенсивной терапии адекватно обезболены после плановых операций.



В.И. Черний

Исследования, проведенные в области изучения механизмов боли, позволили лучше понять природу ее возникновения. Установлено, что в раннем послеоперационном периоде травма, воспаление тканей и связанная с этим генерация ноцицептивных импульсов приводят к сенситизации путей проведения на центральном и периферическом уровнях. Вследствие этого происходит увеличение возбудимости спинальных нейронов и облегчение процессов проведения болевых импульсов по ноцицептивным трактам, что приводит к формированию гипералгезии — аномально высокой чувствительности к болевым раздражителям. Недостаточная аналгезия у данного контингента больных по данным литературы в 11-65% случаев приводит к развитию хронического болевого синдрома, значительному ограничению трудоспособности, инвалидности и снижению качества жизни. В раннем послеоперационном периоде несвоевременная либо неполная аналгезия неизбежно приводит к активации симпатoadреналовой системы. Результатом этого является гипоперфузия органов спланхической зоны, сердца и головного мозга, респираторные расстройства, метаболические нарушения, иммуносупрессия и развитие локальных и системных инфекционных осложнений. В современной анестезиологии методы лечения болевого синдрома, связанного с оперативным вмешательством, развиваются параллельно с усовершенствованием разнообразных техник и разработкой новых терапевтических подходов к лечению боли.

Целью настоящего исследования была разработка новых схем послеоперационной аналгезии с использованием нестероидного противовоспалительного препарата декскетопрофена (Дексалгин), ненаркотического анальгетика центрального действия нефопама и агониста-антагониста опиоидных рецепторов налбуфина.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ). Участие приняли 100 пациентов в возрасте от 18 до 74 лет I–III функционального класса по ASA со злокачественными новообразованиями желудка, толстого кишечника, женских внутренних половых органов, по поводу которых выполнялись оперативные вмешательства в объеме гастрэктомии, резекций желудка и кишечника, экстирпации матки с придатками в ДОПЦ. Участники были разделены на группы, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей соматической патологии.

I группа (контрольная), 50 пациентов.

Сбалансированная общая внутривенная анестезия. На операционном столе, непосредственно перед началом оперативного вмешательства производится премедикация. Объем премедикации — М-холинолитик (атропин 0,01 мг/кг внутривенно) и транквилизатор (диазепам 0,2 мг/кг внутривенно), блокатор NMDA-рецепторов (кетамин 0,5 мг/кг), наркотический анальгетик (морфин — 0,15 мг/кг).

Индукция анестезии осуществляется введением 40 мг 1% раствора пропофола каждые 10 с до наступления клинической стадии наркоза (1,5–2,5 мг/кг) или тиопенталом натрия (3–5 мг/кг). Миорелаксация обеспечивается пипекурония бромидом 0,06–0,08 мг/кг.

После интубации трахеи больные переводятся на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Минутный объем дыхания (МОД) определяется по формуле Т.М. Дарбиняна: $МОД (л/мин) = \text{масса тела (кг)} / 10 + 1$, дыхательный объем (ДО) — 7–8 мл/кг.

Для поддержания анестезии пропофол вводится внутривенно, капельно либо инфузатом из расчета 1,5–2,5 мг/кг/ч, кетамин — внутривенно болюсно 0,5–1,5 мг/кг/ч, пипекурония бромид 0,01–0,03 мкг/кг/ч.

Аналгезия обеспечивается внутривенным фракционным введением фентанила. Индукционная доза составляет 5 мкг/кг, в течение операции доза фентанила определяется из расчета 3–4,5 мкг/кг/ч. Введение фентанила прекращается за 30 мин до окончания оперативного вмешательства. Потенцирование аналгезии возможно за счет азота в соотношении 2:1.

После перевода пациента в палату из операционной назначались наркотические анальгетики (морфин 30–40 мг/сут в/м) каждые 6 ч по 10 мг. Послеоперационная аналгезия продолжалась в течение 3 сут.

2 группа (исследуемая; нефопам + Дексалгин), 50 пациентов.

Сбалансированная общая внутривенная анестезия. На операционном столе, непосредственно перед началом оперативного вмешательства производится премедикация. Объем премедикации — М-холинолитик (атропин 0,01 мг/кг внутривенно), транквилизатор (диазепам 0,2 мг/кг внутривенно), блокатор NMDA-рецепторов (кетамин 0,5 мг/кг), наркотический анальгетик (морфин — 0,15 мг/кг).

Индукция анестезии: 40 мг 1% раствора пропофола каждые 10 с до наступления клинической стадии наркоза (1,5–2,5 мг/кг) или тиопенталом натрия (3–5 мг/кг).

Миорелаксация обеспечивается пипекурония бромидом 0,06–0,08 мг/кг.

После интубации трахеи больные переводятся на ИВЛ. МОД определяется по формуле Т.М. Дарбиняна: $МОД (л/мин) = \text{масса тела (кг)} / 10 + 1$, ДО — 7–8 мл/кг.

Для поддержания анестезии пропофол вводится внутривенно, капельно либо инфузатом из расчета 1,5–2,5 мг/кг/ч, кетамин — внутривенно болюсно 0,5–1,5 мг/кг/ч, пипекурония бромид 0,01–0,03 мкг/кг/ч.

Аналгезия обеспечивается внутривенным фракционным введением фентанила. Индукционная доза составляет 5 мкг/кг, в течение операции доза фентанила определяется из расчета 3–4,5 мкг/кг/ч. Введение фентанила прекращается за 30 мин до окончания оперативного вмешательства. Потенцирование аналгезии возможно за счет азота в соотношении 2:1. За 30–40 мин до окончания операции внутримышечно вводили Дексалгин 50 мг и нефопам 20 мг.

После перевода пациента в палату из операционной назначались ненаркотические анальгетики (Дексалгин до 150 мг/сут, в/м 8 ч по 50 мг и нефопам до 120 мг/сут, каждые 3–4 ч по 20 мг в/м). Послеоперационная аналгезия продолжалась в течение 3 сут.

Премедикация (в/в): дексаметазон 4–8 мг, атропин 0,5 — 1 мг (с учетом ЧСС). Индукция (в/в): диазепам 0,5 мг/кг или мидазолам 0,2–0,4 мг/кг; 0,5–1% раствор тиопентала натрия 2–5 мг/кг; пипекурония бромид 4 мг (прекураризация); дитилин 2 мг/кг; фентанил 1–1,4 мкг/кг; интубация трахеи, ИВЛ. Поддержание анестезии: ИВЛ кислородно-воздушной смесью; пропофол 1–2 мг/кг/ч; фентанил 2–3 мкг/кг на начало операции и далее по 0,07 мкг/кг/мин; пипекурония бромид 0,02–0,03 мг/кг.

Была использована визуально-аналоговая шкала (ВАШ) — наиболее простая методика субъективной оценки боли. Оценка производится в баллах или в процентах, при этом 0 баллов или 0 мм обозначает полное отсутствие болевых ощущений, а 10 баллов или 100 мм — очень сильная боль на грани терпимости. Пациенту предлагали сделать на линейке отметку, которая отвечает интенсивности болевых ощущений у него на данный момент. Расстояние между концами линейки «нет боли» и «максимально возможная боль» измеряется в миллиметрах.

Проводилась регистрация частоты развития побочных эффектов послеоперационного обезбоживания (гипотония, седация, галлюцинации, общая центральная депрессия, тошнота или рвота, запор, задержка мочи, кожный зуд, аллергические реакции) и исследовалась общая оценка больными предлагаемого метода обезбоживания: «плохо», «удовлетворительно», «хорошо», «отлично». Статистическая обработка данных проводилась следующим образом. Соответствие нормальному закону распределения данных проверялось при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения центральных тенденций исследуемых групп применялись критерии Вилкоксона и Стьюдента. Для сравнения распределения частоты признака использовался критерий хи-квадрат, при сравнении долей — критерий Фишера с поправкой Йетса.

Результаты

Время до первого введения анальгетиков в послеоперационном периоде составило в исследуемой группе 250 ± 35 мин, а в контрольной — 54 ± 8 мин ($p=0,003$) (рис. 1).

Время от момента введения до наступления обезболивающего эффекта существенно не различалось в обеих группах и составило 17 ± 2 мин в исследуемой и 12 ± 2 мин в контрольной группе.

Продолжительность аналгезии существенно различалась в обеих группах. Причем если в исследуемой группе она возрастала на протяжении послеоперационного периода, то в контрольной, с использованием наркотических

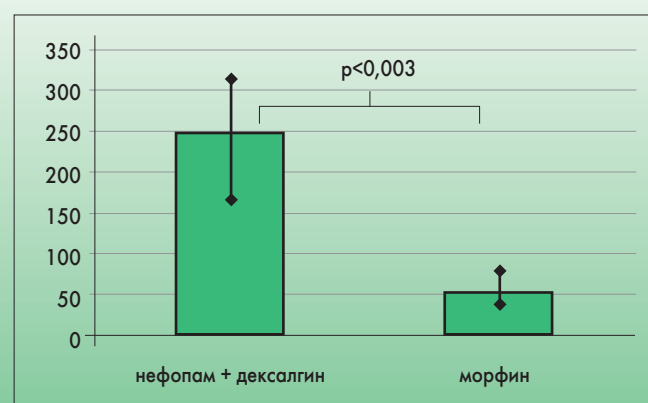


Рис. 1. Время (минуты) до требования пациентом введения анальгетика в послеоперационном периоде (M±m)

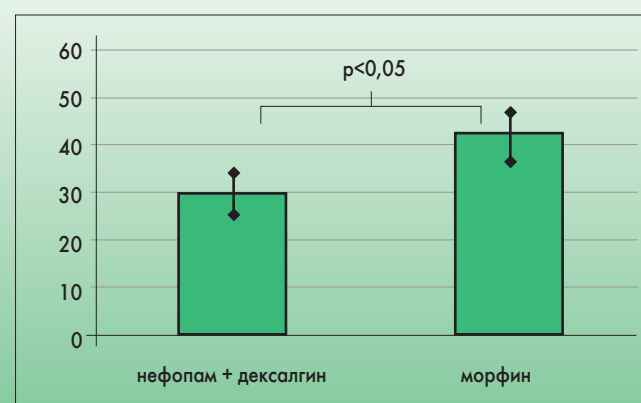


Рис. 2. Интенсивность боли по ВАШ (мм) в первые сутки после операции в покое (M±m)

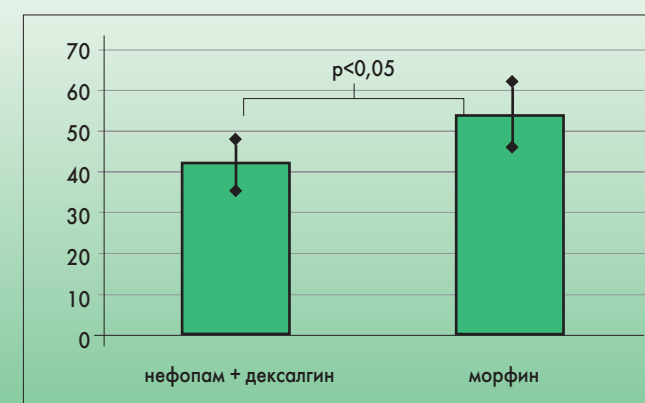


Рис. 3. Интенсивность боли по ВАШ (мм) в первые сутки после операции при откашливании (M±m)

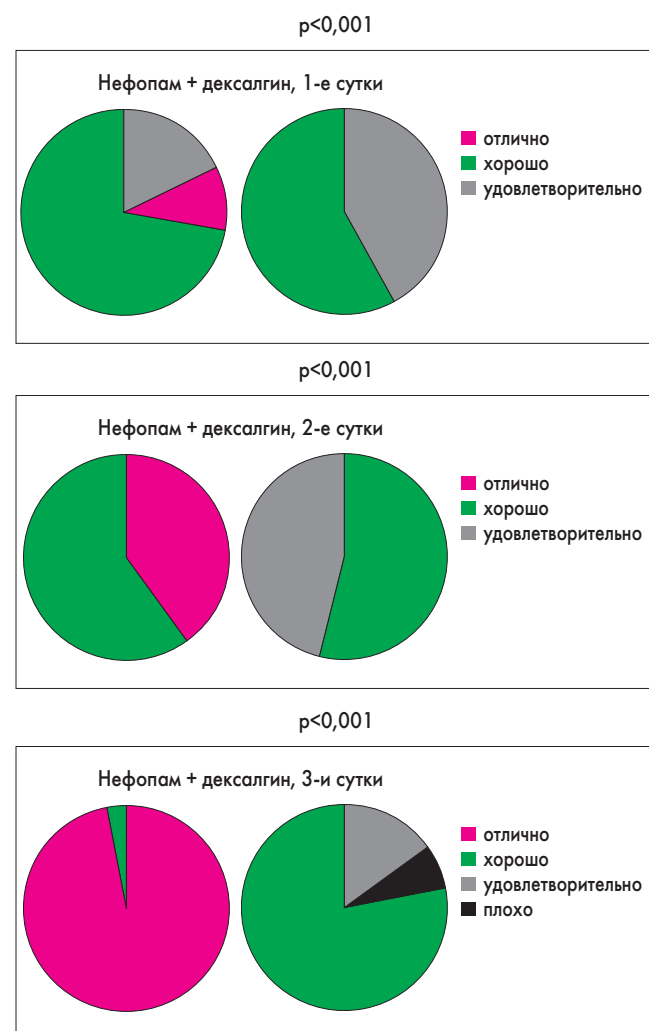


Рис. 4. Субъективная оценка пациентами качества анальгезии

аналгетиков — практически не изменилась. Так, в исследуемой группе в первые сутки продолжительность анальгезии составила 8 ± 1 ч, во вторые — $10 \pm 1,4$ ч, в третьи — $12 \pm 1,7$ ч, а в контрольной она не превышала $6 \pm 0,8$ ч на протяжении всего периода исследования.

Качество послеоперационной анальгезии, оцениваемое по ВАШ, также отличалось в обеих группах. В исследуемой группе интенсивность послеоперационной боли в первые сутки составила в покое 30 ± 4 мм и 42 ± 6 мм при таких активных движениях, как, например, откашливание. В контрольной группе в первые сутки были отмечены следующие значения соответствующих показателей: 43 ± 6 мм и 54 ± 8 мм ($p < 0,05$ в сравнении с исследуемой группой) (рис. 2 и 3). Во вторые сутки интенсивность боли была оценена больными исследуемой и контрольной групп в 34 ± 5 мм и 41 ± 6 мм соответственно ($p = 0,075$), а в третьи — в 23 ± 3 мм и 22 ± 3 мм ($p > 0,05$).

При исследовании общей субъективной оценки качества послеоперационной анальгезии в первые сутки в исследуемой группе 10% пациентов ответили «отлично», 72% — «хорошо», 18% — «удовлетворительно», а в контрольной группе 58% — «хорошо», 42% — «удовлетворительно» ($p < 0,001$). На вторые сутки в исследуемой группе 40% участников отметили результаты как «отличные» и 60% — как «хорошие», в контрольной группе 54% — «хорошие», 46% — «удовлетворительные» ($p < 0,001$). На третьи сутки качество анальгезии 97% больных оценили в исследуемой группе как «отличное», 3% — «хорошее», в контрольной группе 78% — «хорошее», 15% — «удовлетворительное» и 7% «плохое» ($p < 0,001$) (рис. 4). Причем появление оценки «плохо» пациенты объясняли не низким качеством анальгезии, а нарастанием побочных эффектов: тошноты, рвоты, сонливости, выраженной общей слабости и пр.

Степень выраженности и частота побочных эффектов анальгетиков также существенно различалась. В первые сутки в исследуемой группе их наличие отмечали 20% больных, в контрольной группе 64% ($p < 0,001$), во вторые сутки в исследуемой группе 12%, в контрольной — 21% ($p = 0,128$), в третьи сутки в исследуемой группе 5%, в контрольной — 34% ($p < 0,001$).

Выводы

Проведение упреждающей анальгезии нефопамом при эпидуральной анестезии бупивакаином и ропивакаином позволяет отказаться от введения опиоидов после урологических операций средней травматичности. Применение препаратов нефопам и Дексалгин в послеоперационном периоде у онкохирургических больных позволяет достичь более качественного обезболивания по сравнению с традиционной анальгезией опиатами при гораздо лучшей переносимости и существенно меньшей частоте побочных эффектов.

У терминальных онкологических больных отмена статинов является безопасной и экономически выгодной

На ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO), прошедшем в июне в г. Бостоне (США), были представлены результаты уникального исследования, в котором изучали эффективность и безопасность не назначения, а отмены препаратов — в данном случае статинов — у терминальных больных с низкой ожидаемой продолжительностью жизни.

В исследование включали пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями (49% — с раком поздних стадий) и ожидаемой продолжительностью жизни от 1 мес до года, функциональный статус которых значительно ухудшился в последние 3 мес. Участники получали статины в рамках первичной или вторичной профилактики; 69% принимали эти препараты более 5 лет. Средний возраст больных составил 74 года.

Пациентов ($n=381$) рандомизировали для отмены ($n=189$) или продолжения статинотерапии ($n=192$). После 6 мес наблюдения отсутствовали статистически значимые различия между группами по общей смертности (23,8 vs 20,3%; $p=0,36$), общей выживаемости (229 vs 190 дней; $p=0,06$) и частоте кардиоваскулярных событий (13 vs 11%).

В то же время у больных, прекративших прием статинов, значительно улучшилось общее качество жизни, а также наблюдалась тенденция к уменьшению симптомов и повышению удовлетворенности лечением.

Кроме того, отмена статинов привела к существенной экономии средств. Исследователи подсчитали, что стоимость приема статина для одного пациента составляет в среднем 3,37 доллара в день (2,97 доллара для генерического статина, однако большинство больных получали оригинальные препараты). Средняя выживаемость в популяции исследования составила 212 дней; соответственно, за этот период в группе отмены статинотерапии на каждого пациента было сэкономлено в среднем 714 долларов (при использовании генерических статинов — 629 долларов).

Экстраполировав эти цифры на прогностические данные за 2014 г., авторы подсчитали, что отмена статинов всем пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года в США позволит сэкономить более 600 млн долларов в год.

2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Абстракт LBA9514, представлен 3 июня 2014 г.

Употребление красного мяса повышает риск рака грудной железы

Потребление мяса человечеством начало увеличиваться после Второй мировой войны. Сначала этот процесс ограничивался западным миром — Северной Америкой, Северной и Западной Европой, Австралией и Новой Зеландией, впоследствии распространившись и на другие страны, такие как Китай, параллельно с их экономическим развитием. С физиологической точки зрения рацион, насыщенный мясом, имеет потенциальные преимущества в отношении поступающих нутриентов, но в то же время обладает и рядом неблагоприятных для здоровья эффектов. Так, мясо богато белком, железом, цинком, витаминами группы В и витамином А, биодоступность железа и фолата, содержащихся в мясе, выше по сравнению с соответствующим показателем для растительных продуктов, в частности злаков и листовых зеленых овощей. Недостатком мяса является высокое содержание холестерина и насыщенных жирных кислот, которые положительно ассоциируются с плазменными концентрациями липопротеинов низкой плотности и риском развития ишемической болезни сердца. Несмотря на то что железо необходимо для профилактики анемии, избыточное поступление этого элемента, в особенности в гемовой форме, приводит к эндогенному образованию в пищеварительном тракте N-нитрозосоединений и, таким образом, может быть фактором риска развития некоторых злокачественных новообразований.

Целью исследования, проведенного американскими учеными, было изучить связь между употреблением красного мяса и риском развития рака грудной железы (РГЖ).

Авторы проанализировали данные 88 803 пременопаузальных женщин — участниц проспективного когортного исследования Nurses' Health Study II, в которое включались медсестры в возрасте от 24 до 43 лет на момент начала наблюдения (1989 г.). Средний возраст пациенток составил 36 лет. Информацию о диетических

предпочтениях получали с помощью анкеты, которую женщины заполняли в 1991, 1995, 2003 и 2007 гг. В анкету входили вопросы относительно употребления за последний год 130 пищевых продуктов, включая необработанное (стейки, бургеры и т.д.) и обработанное красное мясо (копченое, соленое, консервированное и/или содержащее химические консерванты, например, ветчина, бекон, сосиски, колбасы). В 1998 г. женщины заполнили похожую анкету, задачей которой было выяснить характер питания в подростковом возрасте. Кроме того, участницы исследования предоставили информацию относительно факторов риска РГЖ, включая рост, вес, расовую принадлежность, возраст менархе, паритет, возраст первой беременности, менопаузальный статус, использование оральных контрацептивов и анамнез курения.

Для расчета риска развития РГЖ авторы применяли модели пропорциональных рисков Кокса. При этом анализ проводили с поправкой на все вышеуказанные факторы риска, а также на потребление алкоголя, энергетическую ценность рациона, индекс массы тела, семейный анамнез РГЖ и анамнез доброкачественных заболеваний грудной железы.

На протяжении 1 725 419 пациенто-лет наблюдения было зафиксировано 2830 случаев инвазивного РГЖ: 1511 случаев у пременопаузальных женщин, 918 — у постменопаузальных и 401 случай — у пациенток с невыясненным менопаузальным статусом. По сравнению с женщинами, находящимися в нижнем квинтиле по потреблению красного мяса, наиболее высокое его потребление (верхний квинтиль) ассоциировалось с повышением относительного риска развития РГЖ на 22% как у пременопаузальных, так и у постменопаузальных пациенток ($p=0,01$). Эта положительная корреляция оставалась значимой после поправки на общее потребление жиров (относительный риск — ОР — для верхнего квинтиля по сравнению с нижним 1,20; $p=0,04$), употребление овощей и фруктов (ОР 1,19; $p=0,03$) и потребление гемового железа (ОР 1,21; $p=0,03$).

Модель, в которой общее потребление красного мяса было непрерывной переменной, показала, что каждая дополнительная порция красного мяса в день ассоциируется с повышением риска РГЖ на 13%. Как отмечают авторы, вследствие высокой вероятности развития РГЖ на протяжении жизни это, на первый взгляд, небольшое увеличение относительного риска трансформируется в значительный рост абсолютного количества случаев РГЖ, обусловленных потреблением красного мяса.

В исследовании также было установлено, что высокое потребление мяса домашней птицы ассоциируется с более низким риском РГЖ (ОР для верхнего квинтиля по сравнению с нижним 0,73; $p=0,02$). При этом каждая дополнительная порция в день ассоциировалась со снижением риска развития РГЖ на 25% у постменопаузальных женщин, в то время как у пациенток в пременопаузе статистически значимая корреляция отсутствовала. Замена одной ежедневной порции красного мяса на порцию мяса птицы может снизить риск РГЖ на 17%, на порцию бобовых — на 15%, на порцию рыбы/орехов/бобовых/мяса птицы — на 14%.

Вышеуказанные результаты противоречат данным предыдущих исследований, в которых потребление красного мяса не проявляло значимой ассоциации с риском развития РГЖ. Однако в большинстве этих исследований анализировался рацион женщин в средние и более поздние годы жизни, в то время как в настоящей работе также оценивались диетические предпочтения в подростковом и раннем взрослом возрасте. По мнению авторов, причиной повышения риска РГЖ при употреблении красного мяса могут быть карциногенные побочные продукты, такие как гетероциклические амины и полициклические ароматические углеводороды, образующиеся при высокотемпературной обработке мяса; животные жиры и гемовое железо, содержащиеся в красном мясе; остатки экзогенных гормонов, которые вносят в корма для стимуляции роста животных.

В соответствии с текущими рекомендациями Американского общества рака (ACS) замена необработанного и обработанного красного мяса на бобовые и мясо домашней птицы в раннем взрослом возрасте может снижать последующий риск развития РГЖ.

Farvid M.S. et al. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ*. 2014; 348: g3437.

Подготовил Алексей Терещенко

