

## ▪ БОЛЬ И РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

Журнал «Анестезиология» 2007; 107:461-8 Copyright © 2007, Американское общество анестезиологов, Инк. Липпинкott Вильямс и Вилкинс, Инк.

### *Непрерывная преперитонеальная инфузия ропивакаина обеспечивает эффективную аналгезию и ускоряет восстановление после колоректального хирургического вмешательства*

#### *Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование*

Доктор философии, доктор медицинских наук Марк Боссер, \* Доктор медицинских наук Ханна Эль Айуби, M.D., † Доктор медицинских наук Эдуардо Шиффер, ‡ Доктор медицинских наук, Максим Роллин, † Доктор философии, доктор медицинских наук Янн Парк, § Доктор философии, доктор медицинских наук Жан-Хавьер Мазоит, III Доктор медицинских наук Луиза Азизи, # Доктор медицинских наук Паскаль Герваз, \*\* Доктор философии, доктор медицинских наук Серж Рор, †† Доктор медицинских наук Селин Бирман, ‡‡ Доктор философии, доктор медицинских наук Андре Линарт, §§ Доктор философии, доктор медицинских наук Жан-Жак Эледжам III

Эта статья и сопровождающая ее редакция были отобраны для программы АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ ПОВЫШЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ (ANESTHESIOLOGY CME). После прочтения обеих статей, перейдите по адресу <http://www.asahq.org/journal-cme>, чтобы пройти тест и подать заявку на получение кредита категории 1. Полные инструкции можно найти в разделе CME в конце этой статьи.

**Фоновая информация:** Блокада париетальных ноцицептивных афферентов путем использования непрерывной раневой инфильтрации местными анестетиками может являться полезной в мультимодальном подходе к послеоперационному управлению болью после обширного хирургического вмешательства. Роль непрерывной преперитонеальной инфузии ропивакаина для облегчения боли и послеоперационного восстановления после открытых колоректальных резекций была оценена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

**Методы:** после получения письменного информированного согласия, многопортовый катетер был помещен хирургом в преперитонеальное пространство в конце операции у пациентов, которые должны были пройти плановую открытую колоректальную

резекцию со срединным разрезом. Затем им рандомизированно назначали введение через катетер либо 0,2% ропивакаина (10 мл болюс с последующей инфузией 10 мл/ч в течение 48 часов), либо 0,9% NaCl с тем же протоколом. Кроме того, все пациенты получали контролируемую пациентом внутривенную морфиновую аналгезию.

**Результаты.** В каждой группе оценивали 21 пациента. По сравнению с преперитонеальным физиологическим раствором, инфузия ропивакаина уменьшала потребление морфина в течение первых 72 ч и облегчала боль в состоянии покоя в течение 12 ч и при кашле в течение 48 ч. Качество сна также было лучше во время первых двух послеоперационных ночей. Время восстановления функции кишечника ( $74 \pm 19$  против  $105 \pm 54$  ч,  $P \leq 0,02$ ) и продолжительность пребывания в больнице ( $115 \pm 25$  против  $147 \pm 53$  ч,  $0,02$ ) были значительно снижены в группе ропивакаина. Концентрации ропивакаина оставались в плазме крови ниже уровня токсичности. Никаких побочных эффектов не наблюдалось.

**Выводы.** Непрерывное преперитонеальное введение 0,2% ропивакаина при 10 мл/ч в течение 48 ч после открытой колоректальной резекции уменьшало потребление морфина,

**улучшало облегчение боли и ускоряло послеоперационное восстановление.**

Эта статья сопровождается редакционным обзором. Пожалуйста, смотрите: Кехлет Х., Лиу, СС: Непрерывная локальная анестезирующая инфузия раны для улучшения послеоперационного результата: Назад к периферии? Журнал «АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ» 2007; 107: 369-71.

\* Штатный анестезиолог и доцент, † Клинический ординатор анестезии, §§ Профессор анестезиологии и председатель, отделение анестезиологии и интенсивной терапии, § Профессор хирургии, отделение дигестивной хирургии, # Штатный врач-радиолог, отделение радиологии, больница Св. Антуана, Париж, Франция.

‡ Штатный анестезиолог, отделение анестезиологии, \*\* Штатный хирург, отделение дигестивной хирургии, Университетская больница, Женева, Швейцария. II Штатный анестезиолог, Лаборатория анестезиологии, факультет медицины, Ле-Кремлен-Бисетра, Вильюиф, Франция. †† Профессор хирургии, отделение дигестивной хирургии, ‡‡ Штатный анестезиолог, отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Университетская больница, Страсбург, Франция. III Профессор анестезиологии и председатель, отделение анестезиологии и интенсивной терапии (DAR B), Монпелье, Франция.

Поступило от отделения анестезиологии и интенсивной терапии, Университетской больницы им. Св. Антуана, общественной помощи – больниц Парижа и Университета Пьера и Мари Кюри, Париж VI, Париж, Франция. Представлено для публикации 28 ноября 2006 года. Принято к публикации 3 мая 2007 года. При поддержке гранта AstraZeneca, Рюзь-Мальмезон, Франция.

Адрес для связи с доктором Боссерсом: Отделение анестезии и хирургической реанимации», 184 улица Св. Антуана, 75571 почтовый индекс Парижа 12, Франция.

Адрес электронной почты: marc.beaussier@sat.aphp.fr. Эта статья может быть доступна для личного использования бесплатно на веб-сайте журнала по следующему адресу: www.anesthesiology.org.

Локальная инфильтрация раны анестетиком широко признана в качестве полезного дополнения в мультимодальном подходе к послеоперационному управлению болью.<sup>1,2</sup> В условиях обширного хирургического вмешательства, однократное болюсное введение местного анестетика имеет ограниченный эффект вследствие его короткой продолжительности действия. Пролонгированное введение через многопортовый катетер, установленный хирургом в конце процедуры, увеличивает продолжительность действия и, таким образом, повышает эффективность локальной раневой инфильтрации. Этот новый способ введения расширил показания для париетальной инфильтрации до основных болезненных процедур, таких как сердечная,<sup>3</sup> торакальная,<sup>4</sup> обширная гинекологическая,<sup>5</sup> увеличения груди,<sup>6</sup> кесарева сечения,<sup>7</sup> или спинальная хирургия.<sup>8</sup> Во всех этих случаях непрерывная раневая инфильтрация привела к обезболиванию, а также к уменьшению потребления парентерально вводимого морфина и некоторых побочных эффектов, связанных с опиоидами, по сравнению с анальгезией на основе парентерально вводимого морфина. Недавний систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований подтвердил преимущества и безопасность этого метода, показав очень низкую частоту возникновения осложнений.<sup>9</sup> Однако, анальгетический интерес к непрерывной раневой инфильтрации может варьироваться в зависимости от типа хирургической процедуры.<sup>9</sup> Например, преимущество этой методики после открытого абдоминального хирургического вмешательства остается спорным, и текущие данные являются слабыми или бесполезными.<sup>10-12</sup> Среди возможных объяснений этих неутешительных результатов следует учитывать размещение катетера. В предыдущих исследованиях местные

анестетики вводились подкожно, тем самым ограничивая блокаду париетальных ноцицептивных афферентов на поверхностном слое брюшной стенки. Однако, как фасция мышц живота, так и брюшина, которые являются богато иннервированными тканями, также повреждены хирургическим разрезом. Рассечение париетальной брюшины, в частности, может способствовать возникновению послеоперационной боли и может участвовать в нескольких патофизиологических последствиях, таких как длительная паралитическая кишечная непроходимость. Предварительные доклады предполагали, что инфузия местных анестетиков в преперитонеальное пространство, блокируя перитонеальные афференты, может оказывать благотворное влияние после подреберных разрезов для холецистэктомии или спленэктомии.<sup>13</sup> До сих пор вклад перитонеального повреждения в общую боль после открытого колоректального хирургического вмешательства был значительно недооценен.

В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании мы стремились оценить, будет ли непрерывная инфузия местного анестетика над париетальной брюшиной с помощью многопортового катетера в преперитонеальном положении, то есть глубоко введенного в рану, между закрытой брюшиной и фасцией, влиять на потребление морфина, облегчение боли и восстановление после открытого колоректального хирургического вмешательства.

## Материалы и методы

Это проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было одобрено Комитетом по защите прав человека в биомедицинских исследованиях. Все пациенты подписали письменную форму информированного согласия. Исследование проводилось с июля 2005 года по май 2006 года. Пациенты были отобраны в больнице Св. Антуана, Париж Франция (n = 34); Женевская университетская больница, Женева, Швейцария (n = 13); и Страсбургская университетская больница, Страсбург, Франция (n =

2). Пациенты, включенные в исследование, имели физическое состояние I или II согласно Американскому обществу анестезиологов, находились в возрасте от 18 до 80 лет и планировали пройти плановую открытую резекцию злокачественных колоректальных опухолей через окологруничный срединный разрез с последующим первичным анастомозом. Критерии исключения: ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>), воспалительные заболевания кишечника, предоперационная когнитивная дисфункция, хроническая боль, предоперационное потребление опиоидов, психические расстройства, невозможность использования контролируемого пациентом устройства для аналгезии и *a priori* указание на неправильную работу стомы или отсасывающий дренаж.

## Метод анестезии

Пациентам был предварительно введен перорально гидроксизин (1 мг/кг) за 1 час до индукции анестезии. После поступления в операционный зал пациентов контролировали, как обычно, и индукция анестезии проводилась с внутривенным введением тиопентала (3-4 мг/кг), суфентанила (0,2-0,3 г/кг) и атракурия (0,5 мг/кг). После интубации трахеи, была начата механическая вентиляция легких со смесью 50% O<sub>2</sub> и 50% N<sub>2</sub>O и скорректирована для того, чтобы сохранить парциальное давление диоксида углерода в выдыхаемом воздухе в конце выдоха между 30 и 35 мм рт.ст. Анестезию поддерживали десфлураном или севофлураном, непрерывной инфузией атракуриума (0,4-0,5 мг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>) и суфентанила (0,1-0,2 мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>). По окончании процедуры, галогенированные агенты были отключены, и 100% O<sub>2</sub> поступал с потоком свежего газа 8 л/мин. Остаточная нервно-мышечная блокада была обращена, по необходимости, со смесью атропина и неостигмина. Для предотвращения интраоперационной гипотермии, как правило, использовалось согревающее одеяло с конвекционной системой обогрева (Bair-Hugger™, изготовленное компанией «Аризент Хелс Кеа Инк.»),

Иден-Прери, Миннесота), покрывающее верхнюю часть тела.

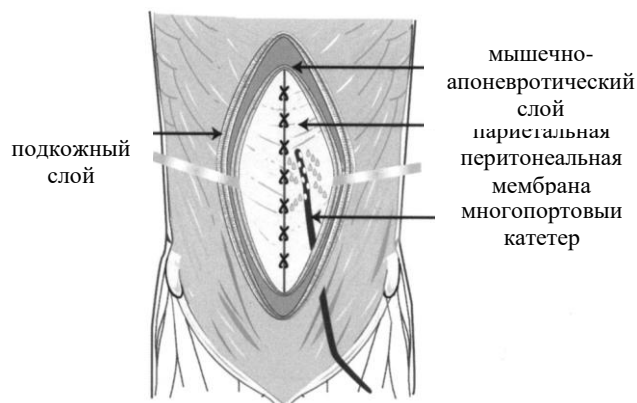
#### *Протокол исследования*

После прибытия в операционный зал пациенты были распределены случайным образом для получения непрерывной раневой инфузии либо 0,2% ропивакаина (ропивакаиновой группы), либо 0,9% физиологического раствора (контрольная группа). Лечащий анестезиолог отправил номер включения в исследование фармацевту. Номер включения относился к запечатанному конверту, который был открыт фармацевтом и который содержал группу распределения пациента (определенную посчитанным случайным списком). Рандомизация была установлена блоками из четырех пациентов.

Фармацевт готовил 10 мл шприц для болюсной инфузии и в то же время заполнял эластомерный насос (On-Q Pain Buster®, номер товара PS125071, изготовленный компанией «Ай-Флоу Корп.», Лейк-Форест, Калифорния) в асептических условиях, с 480 мл раствора. Для лечащего врача было предоставлено как 10 мл шприц, так и эластомерный насос. Только фармацевту был известен код, определяющий тип раствора, который было нужно вводить. От врачей, ответственных за пациента, во время интраоперационного и послеоперационного периодов, было полностью зашифровано групповое назначение пациента.

В конце операции, после закрытия париетальной перитонеальной мембраны с помощью швов, хирург вставил многопортовый отсасывающий катетер 20 калибра (On-Q Pain Buster®, номер товара PS12507, изготовленный компанией «Ай-Флоу Корп.») примерно на 3 см от нижнего конца срединного разреза через проводниковую иглу. Катетер был расположен между ранее закрытой париетальной брюшиной и нижней частью поперечной фасции по всей длине раны (рис. 1). После этого хирург закрыл фасциальный слой и кожу и закрепил инфузионный катетер на коже. Когда рану закрывали, через катетер вводили 10 мл болюса исследуемого раствора. Предварительно заполненный

эластомерный насос, установленный для обеспечения постоянной скорости 10 мл/час в течение 48 часов (давление инфузии = 10 фунтов/кв. дюйм, что соответствует 517 мм рт. ст.), был немедленно подключен. Катетер был покрыт прозрачной повязкой.



**Рисунок 1. Схематическое изображение многопортового катетера, введенного в преперитонеальное положение.**

#### *Послеоперационный уход*

За исключением препаратов, получаемых через катетер, введенный в преперитонеальную рану, послеоперационное лечение было строго одинаковым для всех пациентов. Экстубация трахеи выполнялась, когда пациент был в сознании, с частотой дыхания от 12 до 30 вдохов/мин с температурой центрального ядра более 36°C и без остаточной мышечной слабости. После экстубации трахеи была оценена интенсивность боли, а пациенты с болью более 2 баллов по 4-балльной вербальной рейтинговой шкале получали внутривенные болюсы 2 мг морфина в виде титрования с интервалом в 5 минут до тех пор, пока боль не уменьшилась до 1 бала по вербальной рейтинговой шкале (0 = отсутствие боли, 1 = легкая боль, 2 = умеренная боль и 3 = сильная боль). Затем, контролируемое пациентом устройство для анальгезии (КПУА) (Грасеби 9300, Уотфорд Эртс, Соединенное Королевство) было подключено к внутривенной инфузии и установлено для доставки морфина в дозе 1 мг с 7-минутным временем блокировки. До операции каждый пациент получил

информацию об устройстве КПУА и мог эффективно использовать его. КПУА поддерживали до ежедневного потребления морфина в размере менее 10 мг.

Неопиоидные внутривенные анальгетики (кетопрофен 50 мг х 3 раза в день или ацетаминофен 1 г х 4 раза в день в случае противопоказания к нестероидным противовоспалительным препаратам) были назначены в качестве экстренных препаратов, если боль не контролировалась адекватно и составляла, как было определено по вербальной числовой шкале, больше 4 из 10 баллов в состоянии покоя, или по просьбе пациента для лучшего обезболивания, несмотря на КПУА морфином.

Назогастральная трубка и катетер мочевого пузыря оставались на месте на протяжении не менее 24 ч после операции. Пероральное введение жидкости пациентам начиналось сразу после первого газовыделения из кишечника. На следующий день после этого, пациенты получали уже твердую еду.

#### *Параметры исследования*

Оценка началась в конце закрытия раны (час 0 [Н0]). В это время вводили боллос исследуемого раствора. Первичной конечной точкой было парентеральное потребление морфина, которое ежедневно измерялось на КПУА. Вторичные результаты были следующими:

- Было зарегистрировано количество пациентов, нуждающихся в титровании морфина в отделении посленаркозной терапии (ОПНТ) и доза введения морфина.
- Боль измерялась в состоянии покоя и при мобилизации (определялась как боль, испытываемая при кашле) с использованием вербальной числовой шкалы от 0 (без боли) до 10 баллов (худшая боль, какую можно только вообразить) в Н2, Н6, Н12, а затем один раз в день до выписки.
- Модифицированная оценка по шкале Олдрета была использована для оценки времени начального пробуждения от анестезии в палате для восстановления.<sup>14</sup> После достижения оценки по шкале Олдрета, превышающей 8 баллов, пациенты

считались пригодными для выписки из ОПНТ в палату.

- Время восстановления функции желудочно-кишечного тракта определялось как время от окончания операции (Н0) до первого опорожнения кишечника. Также было отмечено время до первого газовыделения из кишечника.
- Умственная функция оценивалась с помощью теста замены цифровых символов, который проводился ежедневно до тех пор, пока пациенты не достигли предоперационного результата (определенного за день до операции).<sup>15</sup>
- Качество ночного сна оценивалось каждое утро по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале от 0 (очень низкое качество сна) до 10 баллов (отличное качество сна).
- Длительность госпитализации можно рассматривать как синтетический индекс послеоперационного восстановления. Пациенты считались готовыми к выписке, если они соответствовали всем критериям объективной шкалы (см. Приложение). Критерии проверялись для каждого пациента отдельно дважды в день хирургом, от которого было зашифровано групповое назначение пациента. Таким образом, продолжительность пребывания в больнице оценивалась в интервалах в ближайшие полдня. После разрешения на выписку следовала фактическая выписка из больницы.
- Все побочные эффекты фиксировались. Отмечалась частота возникновения послеоперационной тошноты или рвоты, требующая специфического лечения внутривенно введенным ондансетроном (4 мг). Уровень седативного эффекта контролировался на Н2, Н6, Н12, Н24, а затем два раза в день по 4-балльной рейтинговой шкале (где 0 = полное пробуждение, 1 = сонливость, но легкое пробуждение с вербальной стимуляцией, 2 – сонливость, но очень низкое пробуждение, и 3 – пациент без сознания, не отвечающий на контакт). Особое внимание было уделено выявлению любых проблем с вливаемым веществом.

- Для изучения диффузии местного анестетика в преперитонеальном положении, один пациент прошел компьютерную томографию через 24 часа после операции. Вводили 10 мл смесь неионного контрастного вещества и физиологического раствора (1:1), получали поперечные и корональные срезы.

- Концентрации ропивакаина в плазме крови (общий и несвязанный) измеряли хроматографией на H24, H48 и H60 у восьми пациентов, которым назначали ропивакаин. Эти пациенты были отобраны во время составления списка рандомизации. Информация о том, что образцы крови были необходимы, была указана в конвертах с рандомизацией. Для того, чтобы сохранить зашифрованность исследования, образцы крови были также взяты у восьми пациентов, выделенных в группе плацебо. Несвязанная фракция ропивакаина измерялась только у шести пациентов, потому что объем образцов крови после введения общей фракции был недостаточным у двух пациентов. После регулирования pH путем уравнивания в течение 2 ч на перемешиваемой водяной бане с 95% N<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub> при температуре 37°C, связывание белка определяли с помощью ультрафильтрации при температуре 35°C с использованием мембран, изготовленных компанией «Йе Минг Тай Кемикал Индастриал Ко, Лтд.» (Millipore™, Сен-Квентин-ан-Эвелин, Франция). У всех пациентов в первый и второй послеоперационные дни проводилась электрокардиограмма для фиксирования возможной сердечной токсичности ропивакаина.

- С пациентами связывались по телефону в период между 8 и 12 неделями после операции и спрашивали о любой остаточной боли в ране и необходимости аналгезии.

#### *Статистический анализ*

Расчет размера выборки основывался на первичной конечной точке, то есть, потреблении морфина в течение первого послеоперационного дня. Принимая во внимание ретроспективные данные нашего учреждения, показывающие потребление

морфина  $50 \pm 15$  мг через КПУА в аналогичной популяции, требуется размер выборки из 21 пациента в каждой группе для того, чтобы определить значительную разницу между группами в 30%, с альфа риском 0,05 и бета риском 0,1.

Интенсивность боли между двумя группами сравнивалась с помощью дисперсионного анализа повторных измерений (двухнаправленным), независимой внутрисубъектной переменной, которой являлось время оценки, и интересующая изменчивость – значения вербальной числовой шкалы. Также использовался двухуровневый критерий между группами (ропивакаин, контроль). В случае статистических различий между этими двумя группами, *post hoc* парные сравнения проводились с критерием Фишера защищенной наименьшей достоверной разности (статистическое ПО Statview®, компания «Абакус Концептс, Инк.», Беркли, Калифорния).

Поскольку потребление морфина, как правило, не распределялось после 48 послеоперационного часа (высокое значение асимметричного критерия), сравнение между группами выполнялось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Другие непрерывные количественные переменные анализировали с помощью двухстороннего критерия Стьюдента. Категориальные данные были проанализированы с использованием критерия Манна-Уитни или таблицы сопряженности с хи-квадратом. Логистическая регрессия была выполнена для проверки возможного взаимодействия между центрами оценки и основным изученным параметром.

Переменные представлены как средние  $\pm$  СО. Порогом для статистической значимости было установлено значение  $P < 0,05$ . Нестатистически значимые различия сокращаются как НЗ.

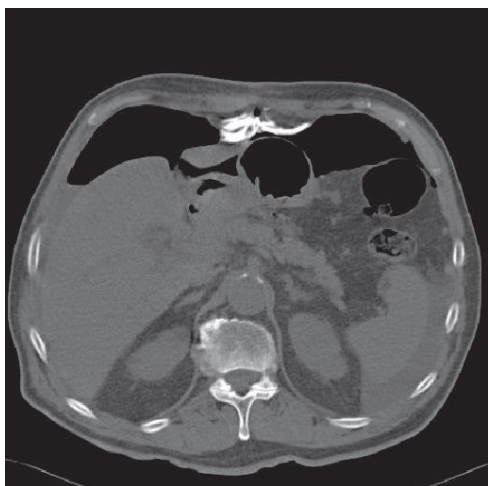
#### **Результаты**

Сорок девять пациентов были включены в исследование. Три пациента были исключены вследствие интраоперационного решения о применении неработающей стомы. У одного

пациента (выделенного для контрольной группы) катетер был удален на Н12 из-за тяжелой гипертермии. Этот эпизод разрешился спонтанно, без каких-либо признаков местной раневой инфекции. Микробиологическая культура кончика катетера была стерильной. Еще 3 пациента были исключены вследствие наличия париетальной опухоли (1 пациент), отсутствия брюшины (1 пациент, перенесший предыдущую крупную внутрибрюшную операцию) и интраоперационного урологического осложнения (1 пациент). Двадцать один пациент успешно завершил исследование в каждой группе. Логистическая регрессия не показала значительного взаимодействия между центрами оценки и основным параметром, то есть, потреблением морфина ( $P = 0,31$ ). Также не было отсутствующих значений, за исключением оценки боли спустя 12 ч после операции, так как она проявлялась в течение ночи, а некоторые пациенты спали (12 пациентов в обеих группах).



А



В

**Рисунок 2. Сканирование компьютерной томографии с контрастным усилением, полученное путем инъекции 10 мл смеси неионного контрастного вещества и физиологического раствора (1:1) через 24 часа после операции в преперитонеальный раневый катетер. (А) Корональный разрез, (В) сагиттальный разрез.**

Как было продемонстрировано компьютерной томографией, когда она была введена в преперитонеальное положение, рентгеноконтрастная среда оставалась в глубоком слое брюшной стенки в непосредственной близости от брюшной раны без каких-либо признаков внутрибрюшного проникновения (рис. 2). Местный анестетик распространяется по верхней части брюшной стенки вследствие давления, приложенного при инъекции рентгеноконтрастного раствора. Действительно, давление, необходимое для инфузии контраста компьютерной томографии, было примерно в 10 раз выше давления инфузии эластомерного насоса.

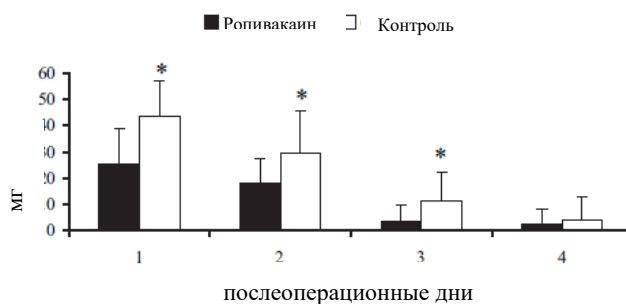
**Таблица 1. Демографические и интраоперационные данные**

	Ропивакаин, (n = 21)	Контроль (n = 21)	P значение
Возраст, лет	58 ± 10	62 ± 9	0.17
Пол, М/Ж	14/7	11/10	0.52
Рост, см	171 ± 10	166 ± 10	0.14
Вес, кг	73 ± 14	69 ± 14	0.35
Физический статус по АОА, I/II	11/10	7/14	0.34
Хирургическая процедура			0.6
Левая гемикозэктомия	16	13	
Правая гемикозэктомия	3	5	
Ректальная резекция	2	3	
Длительность операции, мин	189 ± 42	182 ± 57	0.67
Размер разреза, см	22 ± 5	19 ± 4	0.01
Потребление суфентанила, мкг	49 ± 14	54 ± 18	0.27
Объемная загрузка			
Кристаллоиды, мл	2 147 ± 642	2 131 ± 654	0.93
Коллоиды, мл	590 ± 202	600 ± 223	0.93

Значения являются средними  $\pm$  СО

АОА – Американское сообщество анестезиологов.

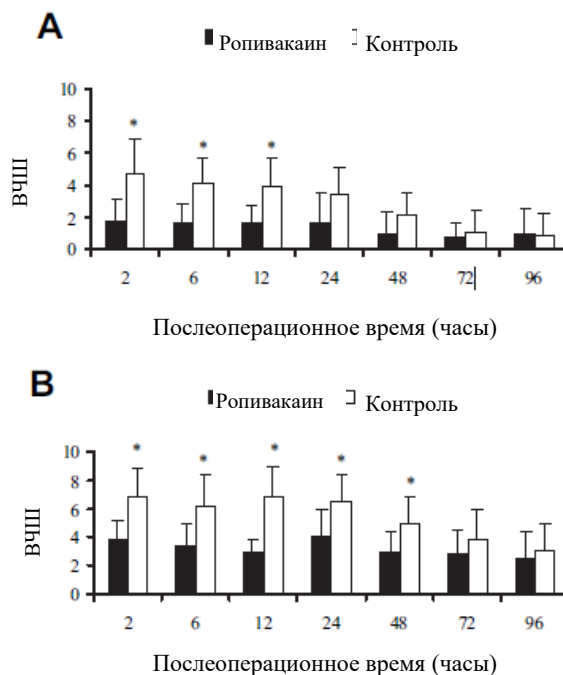
Демографические и интраоперационные данные представлены в таблице 1. Экстубация трахеи была выполнена на  $20 \pm 9$  и  $23 \pm 10$  мин после НО, соответственно, в группе ропивакаина и контрольной группе (НЗ). В контрольной группе 20 пациентов, по сравнению с 15 пациентами в группе ропивакаина, нуждались в внутривенном титровании морфина в ОПНТ (НЗ). Общие дозы внутривенно введенного морфина, полученные как титрование в ОПНТ, составляли  $4 \pm 3$  и  $7 \pm 5$  мг в группе ропивакаина и контрольной группе, соответственно, ( $P = 0,004$ ). Время достижения балла по шкале Олдрета больше 8 не отличалось между группами ( $63 \pm 29$  и  $70 \pm 48$  минут в группе ропивакаина и контрольной группе, соответственно). После выписки из ОПНТ, потребление морфина было значительно снижено в группе ропивакаина по сравнению с контрольной группой в течение первых 3 послеоперационных дней (рис. 3). Общее потребление морфина в первые 3 послеоперационных дня составляло  $48 \pm 23$  мг в группе ропивакаина и  $84 \pm 37$  мг в контрольной группе ( $P = 0,0004$ ).



**Рисунок 3. Ежедневное потребление морфина. \*  $P < 0.05$ . Результаты являются средними  $\pm$  СО.**

Интенсивность боли была значительно снижена в группе ропивакаина по сравнению с контрольной группой, как в состоянии покоя (значительный эффект взаимодействия «группа-время» в дисперсионном анализе,  $P < 0,01$ ), так и при кашле (значительный эффект взаимодействия «группа-время» в дисперсионном анализе;  $P < 0.01$ ). Парные сравнения показали, что разница была

существенной в течение первых 12 ч для боли в состоянии покоя и в течение первых 48 ч для боли во время кашля (рис. 4А и В). В течение первого послеоперационного дня 6 пациентов в группе ропивакаина и 11 пациентов в контрольной группе нуждались в вспомогательных обезболивающих препаратах (НЗ). То же самое относится к 4 и 7 пациентам, соответственно, на второй послеоперационный день (НЗ).



**Рисунок 4. Интенсивность боли в состоянии покоя (А) и при кашле (В) оценивалась с использованием вербальной числовой шкалы (ВЧШ). \*  $P < 0,05$ . Результаты являются средними  $\pm$  СО.**

Никаких серьезных нежелательных явлений отмечено не было. У двух пациентов в группе ропивакаина и у шести пациентов в контрольной группе наблюдалась тяжелая послеоперационная тошнота или рвота, требующая лечения (НЗ). Курс послеоперационного восстановления представлен в таблице 2. Качество сна в группе ропивакаина было оценено как лучшее, чем в контрольной группе в течение двух первых послеоперационных ночей. Время восстановления предоперационного психического статуса, оцененное с помощью теста



замены цифровых символов, было сходным между двумя группами. Восстановление кишечной проходимости, оцениваемое к моменту первого опорожнения кишечника, было быстрее в группе ропивакаина, чем в контрольной группе ( $P = 0,02$ ), также как и время, необходимое для выписки из больницы (0,02).

Общая концентрация ропивакаина в плазме крови составила  $2,3 \pm 0,9$ ,  $1,6 \pm 0,9$  и  $0,4 \pm 0,3$  мкг/мл,

соответственно, на Н24, Н48 и Н60. Несвязанные фракции ропивакаина в плазме крови приведены на рисунке 5. Несвязанные фракции были ниже порога количественной оценки (0,01 мкг/мл) на Н60 для всех пациентов, кроме одного (0,03 мкг/мл).

При последующей оценке, между 8 и 12 неделями после операции, один пациент в каждой группе сообщил об остаточной боли в ране, требующей анальгетических препаратов.

**Таблица 2. Побочные эффекты и параметры восстановления**

	Ропивакаин (n = 21)	Контрольный (n = 21)	P значение
Качество сна в первую ночь, см	$7.9 \pm 1.6$	$5.0 \pm 3.2$	$< 0.001$
Качество сна на вторую ночь, см	$8.6 \pm 1.2$	$6.9 \pm 2.4$	$< 0.001$
Время восстановления предоперационной DSST, дни	$3.1 \pm 1.1$	$3.0 \pm 1.4$	0.8
Время до первого газовыделения из кишечника, ч	$54 \pm 16$	$72 \pm 41$	0.06
Время до первого испражнения, ч	$74 \pm 19$	$105 \pm 54$	0.02
Длительность госпитализации, ч	$115 \pm 25$	$147 \pm 53$	0.02

Значения являются средними  $\pm$  CO

DSST = Тест замены цифровых символов.

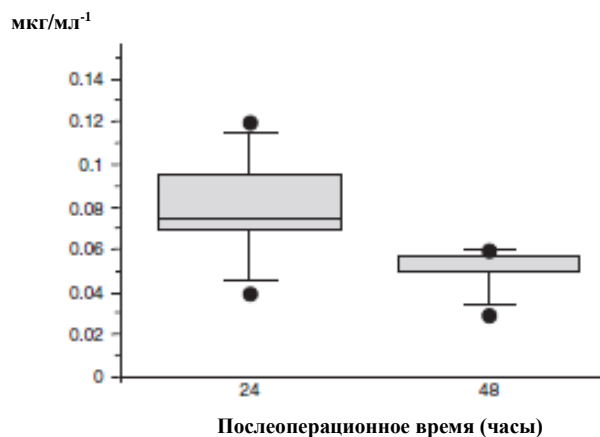
## Обсуждение

Возрастающее использование раневой инфильтрации местными анестетиками в рамках мультимодальной анальгезии после обширного хирургического вмешательства основано на признании важной роли париетальных ноцицептивных афферентов в общей боли и патофизиологических последствиях, вызванных операцией. В этом исследовании мы впервые приводим доказательства того, что непрерывная инфузия ропивакаина в преперитонеальное пространство в течение 48 часов оказывает благотворное влияние на облегчение боли, уменьшает потребление парентерально вводимого морфина и ускоряет восстановление после открытой резекции прямой кишки, по сравнению с применением только парентерально введенной анальгезией.

Открытое колоректальное хирургическое вмешательство вызывает тяжелую и

продолжительную послеоперационную боль, особенно во время мобилизации.<sup>16</sup> Системные или даже эпидуральные опиаты недостаточно эффективны чтобы полностью контролировать боль, вызванную мобилизацией.<sup>17</sup> Только эпидуральные местные анестетики показали заметную пользу в борьбе с болью при мобилизации.<sup>18</sup> При сравнении с системной контролируемой пациентом анальгезией морфином, эпидуральная анальгезия с использованием местной анестезии является значительно лучше для контроля боли во время мобилизации для первых 2 послеоперационных дней после открытой резекции толстой кишки.<sup>17</sup> Однако, несколько медицинских условий исключают использование эпидуральной анальгезии, и примерно 20-30% пациентов, имеющих право на участие, не получают от этого преимуществ вследствие технических проблем или не эффективности.<sup>19,20</sup> Эти ограничения стимулировали поиск альтернативных способов

лечения боли в условиях лапаротомии брюшной полости.



**Рисунок 5. Несвязанная концентрация плазмы ропивакаина спустя 24 и 48 часов. Данные, полученные от шести пациентов. Несвязанные фракции были ниже порога количественной оценки (0,01 мкг/мл) в час 60 для всех пациентов, кроме одного (0,03 мкг/мл). Результаты в медианном межквартильном диапазоне (серый прямоугольник), 90% доверительный интервал и экстремальные значения (черные точки).**

В текущем исследовании мы показываем, что непрерывная преперитонеальная инфильтрация ропивакаином имеет существенное преимущество по сравнению с системной аналгезией, как при боли в состоянии покоя, так и при мобилизации. Боль при мобилизации значительно лучше ослабевала в течение первых 48 часов после операции, что соответствовало продолжительности местной анестезии. Следует отметить, что интенсивность боли не увеличивалась после окончания действия местной анестезии. Более того, ежедневное потребление морфина было все еще значительно ниже в группе ропивакаина, чем в контрольной группе в течение 24 ч после удаления катетера. Это соответствует некоторым недавним данным, свидетельствующим о том, что блокада париетальных афферентов может уменьшить сенсibilизацию нейронов спинного дорзального рога, тем самым обеспечивая послеоперационный аналгетический эффект, который может пережить продолжительность инфузии раны.<sup>21</sup> В текущем

исследовании в каждой группе был только один пациент с остаточной долговременной раной. Однако эта информация была собрана путем телефонного интервью с использованием простых вопросов и без клинического обследования. Данный результат мог быть другим, если был бы предложен более подробный вопросник о характере и интенсивности боли, и если был бы проведен клинический осмотр. Кроме того, нельзя исключать, что другие нефармакологические параметры, связанные с инфузией, могли сыграть роль в снижении сенсibilизации нейронов дорзального рога и частоте долговременной послеоперационной боли в обеих группах.

В текущих результатах подчеркивается, что брюшина и глубокий мышечный слой играют решающую роль в боли, вызванной абдоминальными разрезами. Это предположение также подтверждается неэффективностью эпидуральной аналгезии, когда метамерный уровень недостаточно высок, чтобы блокировать перитонеальный ноцицептивный приток, даже после нижнего абдоминального хирургического вмешательства. Кроме того, недавние данные исследований, которые проводились на животных, показали, что париетальная боль может сенсibilизировать нейроны в спинном мозге к висцеральной боли толстой кишки.<sup>23</sup> Поэтому, нельзя исключать, что блокада париетального болевого притока может даже способствовать уменьшению висцерального компонента боли.

Инъекция рентгеноконтрастной среды через перитонеальный раневой катетер показывает, что после инъекции местный анестетик остается в непосредственной близости от раневого разреза в брюшной полости между поврежденной париетальной брюшиной и мышечным слоем, тем самым эффективно блокируя перитонеальные афференты. Информация, полученная при помощи компьютерной томографии, должна приниматься с осторожностью, поскольку она получена однократно, а распространение рентгеноконтрастной среды может не отражать точной диффузии местной анестезии.

Вследствие ограничения подкожных слоев, раневая инфузия местных анестетиков является неудовлетворительным методом обезболивания после лапаротомии. Чонг и др.<sup>11</sup> инфузироваи 0,5% бупивакаина со скоростью потока 2 мл/ч в течение 60 ч в подкожный слой разреза левой подвздошной ямки. Боль в состоянии покоя, а не во время движения, лучше контролировалась у пациентов, которые получали местную инфузию в течение первого послеоперационного дня. В то же время, общее количество потребляемого морфина было снижено только до среднего уровня. Фридман и др.<sup>10</sup> не показали каких-либо преимуществ для облегчения боли или потребления морфина при введении 0,25% бупивакаина в подкожное пространство с помощью КПУА, установленного для доставки 9 мл с интервалом локализации 60 минут, в течение 24 часов после абдоминальной лапаротомии. Совсем недавно Бейг и др.<sup>12</sup> представили результаты, полученные в результате непрерывной подкожной инфузии 0,5% бупивакаина при скорости потока 4 мл/ч в течение 72 ч, и показали значительное снижение суточного потребления морфина, но не разницу в общей оценке послеоперационной боли. Эти результаты подчеркивают ограниченное влияние поверхностного слоя брюшной стенки на общую послеоперационную боль после лапаротомии.

Ропивакаин и бупивакаин были наиболее часто используемыми местными анестетиками для непрерывной инфильтрации раны.<sup>9</sup> В этом показании и при аналогичных дозах эффективность обезболивания между этими двумя агентами кажется сопоставимой.<sup>24</sup> В текущем исследовании мы выбрали ропивакаин вместо бупивакаина вследствие его низкой системной токсичности и более короткого периода полувыведения, снижающего риск накопления в плазме крови при длительной инфузии.<sup>25</sup> Доза/объем вводили в соответствии с исследованием Берма и др.<sup>26</sup>, показывающим, что постоянная скорость (10 мл/ч) эпидуральной инфузии 0,2% ропивакаина в течение 72 ч после обширного ортопедического хирургического вмешательства была хорошо

переносима и была связана с концентрациями в плазме крови ниже уровня токсичности. В текущем исследовании общие и несвязанные фракции ропивакаина были сопоставимы с суммарными и несвязанными фракциями ропивакаина, которые были получены в исследовании Берма и др.<sup>26</sup> Никаких признаков или симптомов, указывающих на системную токсичность, отмечено не было. Как несвязанная, так и общая фракция ропивакаина снижалась между 24 и 48 послеоперационными часами, что свидетельствует об отсутствии накопления препарата. Самая высокая несвязанная концентрация ропивакаина спустя 24 часа инфузии составляла 0,12 мкг/мл, что несколько выше пороговой концентрации для умеренной токсичности центральной нервной системы, полученной после быстрой внутривенной инфузии ропивакаина у здоровых субъектов.<sup>27</sup> Это предполагает достаточную границу безопасности с использованием исследуемого режима инфузии, но предостерегает от использования более высоких доз ропивакаина в этих условиях.

Ни одно из исследований по подкожной раневой инфузии местных анестетиков не показало положительного влияния на послеоперационное восстановление. Напротив, мы показали, что преперитонеальная раневая инфузия ропивакаина улучшала качество сна в течение первых двух послеоперационных ночей, уменьшала продолжительность паралитической кишечной непроходимости и сокращала продолжительность госпитализации. Время разрешения кишечной непроходимости после абдоминального хирургического вмешательства является одним из наиболее важных факторов, влияющих на продолжительность пребывания в больнице. Механизмы, при которых преперитонеальное непрерывное введение местного анестетика уменьшает продолжительность кишечной непроходимости, могут включать улучшение анальгезии, сопутствующее снижение симпатической активации и сохранение морфина. Однако, поскольку некоторые экспериментальные исследования показывают, что приводящий сегмент

рефлекса, ведущий к послеоперационной непроходимости кишечника, возникает главным образом из брюшины, то нельзя исключать, что непосредственный эффект местных анестетиков на перитонеальную мембрану может быть непосредственно с ней связан.<sup>28</sup> Кроме того, как предполагалось с эпидуральной анальгезией, системные эффекты местных анестетиков, которые, как известно, обладают противовоспалительным свойством, также могут ускорить восстановление функции кишечника<sup>29</sup>, хотя это остается предметом обсуждения.<sup>30</sup> В дополнение к влиянию на разрешение кишечной непроходимости, недавно было показано в исследовании на животных, в котором раневая инфильтрация местными анестетиками может частично восстановить поведение пищевого продукта, которое нарушается после разреза брюшной стенки.<sup>31</sup> Это может привести к значительным осложнениям в периоде послеоперационного восстановления, поэтому его необходимо оценивать в условиях человека.

Качество сна является важным для комфорта пациентов и послеоперационной усталости. Лучшее качество сна наблюдалось у пациентов, получавших преперитонеальную инфузию ропивакаина, что может быть связано с большим уровнем бодрости и способствовать более быстрому восстановлению в этой подгруппе. Это может быть вследствие лучшего облегчения боли, но также и для уменьшения потребления морфина, поскольку опиаты, как известно, нарушают качество сна.<sup>32</sup> Наконец, мы решили оценить продолжительность госпитализации, поскольку она представляет собой синтетический индекс восстановления. Для обеспечения надежной оценки использовалась объективная шкала. Непрерывная преперитонеальная инфузия ропивакаина уменьшала продолжительность пребывания в больнице в среднем более чем на 24 часа, и, поэтому, ее можно считать одним из методов анальгезии, которые оказались полезными для послеоперационной реабилитации после абдоминального хирургического вмешательства.

Потенциальную экономическую выгоду следует оценивать в ходе дальнейших исследований.

Преперитонеальная непрерывная инфузия, по-видимому, хорошо переносится и не имеет нежелательных побочных эффектов. В соответствии с другими отчетами о непрерывной раневой перфузии местными анестетиками, никаких локальных осложнений не наблюдалось. В метаанализе Лиу и др.<sup>9</sup>, общая частота случаев инфицирования раны была сходной между катетером с местным анестетиком (0,7%) и катетером с плацебо или контрольной группой без катетера (1,2%). Частота возникновения случаев о неэффективности катетера или насоса составила 1,1% .<sup>9</sup> В текущем исследовании никаких технических проблем с инфузионными устройствами не возникало. Однако, больший размер выборки должен быть получен прежде, чем можно будет сделать определенный вывод о безопасности этого метода.

В текущем исследовании сообщается об обнадеживающих результатах с использованием непрерывной инфузии 0,2% ропивакаина при скорости 10 мл/ч в течение 48 часов, но в будущем необходимо будет ответить на другие вопросы, такие, как выбор местной анестезии, оптимальная доза/объем за время и влияние режима введения (например, контролируемое пациентом устройство для анальгезии) на эффективность. Тем не менее, некоторые ограничения для использования этого метода анальгезии следует упомянуть, например, пациенты с неработающей стомой, недоступность для местной раневой перфузии, и пациенты с предварительным абдоминальным хирургическим вмешательством, включая перитонеальную резекцию.

Несколько вторичных параметров оценки, таких как частота случаев возникновения послеоперационной тошноты или рвоты, или количество пациентов, которые нуждались в экстренных препаратах для анальгезии, показали тенденцию в пользу лечения группы ропивакаина, не достигнув порога статистической значимости. Это, вероятно, связано

с небольшим размером выборки, который был рассчитан на основе первичного результата.

В заключение, преперитонеальная непрерывная инфльтрация 0,2% ропивакаина при скорости 10 мл/ч в течение 48 часов, по-видимому, является эффективным методом для облегчения боли после открытого колоректального хирургического вмешательства. Она уменьшала потребление морфина и ускоряла послеоперационное восстановление. Инфльтрация проста в применении и, по – видимому, не имеет серьезных побочных эффектов, что делает особый контроль ненужным. Поэтому, ее можно рассматривать как достойную альтернативу эпидуральной аналгезии в этих условиях.

Авторы благодарят доктора медицинских наук Малику Бенис (штат, отдел дигестивной хирургии, больница Св. Антуана, Париж, Франция), и доктор медицинских наук Артур Атчабаян (доцент, кафедра анестезиологии Колумбийского университета, Нью-Йорк) за помощь в написании этой статьи, и Реджин Ле Гюн (лаборант, факультет медицины, Ле-Кремлен-Бисетра, Высшая исследовательская школа, бригада медицинской помощи 3540, Вильюиф, Франция) за ее экспертизу дозировок ропивакаина.

#### **Приложение: Критерии для выписки из больницы**

- Апирексия определяется как температура центрального ядра между 36,7 и 37,8°C
- Количество лейкоцитов менее  $12 \times 10^9/\text{л}$
- Отсутствие анемии с клиническими последствиями (без одышки в состоянии покоя, без ортостатической гипотензии)
- Возобновление нормальной функции кишечника (опорожнение кишечника без диарей)
- Отсутствие тошноты и/или рвоты
- Отсутствие существенной боли (вербальная рейтинговая шкала  $< 2$  при движении)
- Возможность просыпаться и передвигаться без помощи