

Ссылка на статью: Альфонсо Фиорелли<sup>a</sup>, Анна Сесилия Иццо<sup>a</sup>, Элизабетта Мария Фронгилло<sup>a</sup>, Ассунта дель Пре<sup>a</sup>, Джованни Лигуори<sup>b</sup>, Эмилио ди Костанцо<sup>c</sup>, Джованни Вицидомини<sup>a</sup> и Марио Сантини<sup>a,\*</sup> и соавторы. Эффективность раневой аналгезии для контролирования боли после проведения торакотомии: рандомизированное двойное слепое исследование. Европейский журнал по кардиоторакальной хирургии, 2015; doi:10.1093/ejcts/ezv097.

## Эффективность раневой аналгезии для контролирования боли после проведения торакотомии: рандомизированное двойное слепое исследование<sup>†</sup>

Альфонсо Фиорелли<sup>a</sup>, Анна Сесилия Иццо<sup>a</sup>, Элизабетта Мария Фронгилло<sup>a</sup>, Ассунта дель Пре<sup>a</sup>, Джованни Лигуори<sup>b</sup>, Эмилио ди Костанцо<sup>c</sup>, Джованни Вицидомини<sup>a</sup> и Марио Сантини<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Отделение торакальной хирургии, Второй университет Неаполя, Неаполь, Италия

<sup>b</sup> Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Больница Кардарелли, Неаполь, Италия

<sup>c</sup> Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Больница Мональди, Неаполь, Италия

\* Написать автору: Отделение торакальной хирургии – Второй университет Неаполя, Площадь Луиджи Миральи, 2, I-80138 Неаполь, Италия. Тел.: + 39-0815665228; Факс: + 39-0815665230; Адрес электронной почты: mario.santini@unina2.it (M. Santini).

Получено 31 октября 2014 года; получено после редакции 4 февраля 2015 года; принято 5 февраля 2015 года.

### Краткий обзор

**ЦЕЛИ:** Непрерывная раневая инфузия местных анестетиков была успешно применена для послеоперационного контроля боли в нескольких процедурах, но, как это ни удивительно, она недостаточно используется в торакальной хирургии. Мы стремились исследовать эффекты раневой аналгезии, связанные с системной контролируемой пациентом аналгезией у пациентов, подвергающихся резекции легкого с помощью торакотомии, сохраняющей мышцы.

**МЕТОДЫ:** Шестьдесят последовательных пациентов, перенесших резекцию легкого с помощью стандартной торакотомии с сохранением мышечной ткани, были рандомизированы на две группы (группа раневой аналгезии и группа плацебо). Бупивакаин в группе раневой аналгезии и свободнорастворимый раствор в группе плацебо инъецировали с использованием многоотверстного катетера, соединенного с эластомерным насосом, вставленным в конце операции между надкостными швами и мышцей селезенки и удаляли через 48 часов. Межгрупповые различия оценивали по следующим критериям: (I) уровень цитокинов [ИЛ-6, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)]; (II) интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале в состоянии покоя и после кашля; (III) восстановление дыхательных функций (объем выдоха за 1 с% и форсированная жизненная емкость %) и (IV) потребление наркотических средств в различные моменты послеоперационного периода.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Пять из 60 пациентов были исключены из окончательного анализа. Таким образом, группа раневой аналгезии и группа плацебо составляли 27 и 28 пациентов соответственно. Группа раневой аналгезии по сравнению с группой плацебо имела значительное снижение уровней концентрации в крови ИЛ-6 (P < 0,001), ИЛ-10 (P < 0,001) и ФНО-альфа (P < 0,001), интенсивности боли в состоянии покоя (P < 0,001) и после кашля (P = 0,01) и снижения потребления дополнительного морфина (P = 0,03) и кеторолака (P = 0,01) в течение всего послеоперационного периода. Восстановление объема выдоха за одну секунду (P = 0,01) и форсированной жизненной емкости (P = 0,02) было также выше в группе раневой аналгезии, чем в группе плацебо.

**ВЫВОДЫ:** Наши данные свидетельствуют о том, что раневая аналгезия – это эффективная, простая и безопасная процедура. Она значительно снижает маркеры системного воспаления, оценки по шкале боли и потребление опиоидов; и ускоряет восстановление дыхательной функции. Установка катетера не требует от хирурга применения особых навыков, а эластомерный насос не требует специальной регулировки от врачей или медсестер.

**Ключевые слова:** Раневая аналгезия • Торакотомия • Аналгезия местными анестетиками • Медиатор боли • Торакальная хирургия

### ВВЕДЕНИЕ

Острая боль является одной из самых частых жалоб пациентов после проведения торакотомии. Неэффективное расширение грудной клетки

вследствие болезненной раны может привести к возникновению ателектаза, несовместимости с вентиляцией/перфузией, гипоксемии и развитию инфекции у пациента.

Это может привести к увеличению частоты возникновения послеоперационных осложнений, более длительной госпитализации и более дорогостоящему медицинскому обслуживанию. Идеальный анальгетический метод должен улучшать эффективную очистку секрета при кашле; кроме того, он должен позволить провести раннюю мобилизацию и тем самым сократить продолжительность госпитализации [1].

† Представлено на 22-й Европейской конференции по общей торакальной хирургии, Копенгаген, Дания, 15-18 июня 2014 года.

Были описаны различные методы пост-торакалотомического обезболивания, но не существует принятой на международном уровне политики в отношении оптимальной стратегии. Системное введение опиоидов является самым простым и наиболее распространенным методом анальгезии, но оно может быть связано с несколькими нежелательными эффектами, такими как угнетение дыхания, тошнота, рвота, кишечная непроходимость и задержка мочи [2]. Эпидуральная анальгезия появилась как возможная идеальная анальгетическая процедура для управления болью в торакалотомии в последние годы, но не все исследования показали, что она улучшает легочную функцию и уменьшает риск возникновения легочных осложнений [3-5].

Сообщалось о межплевральном, внутриплевральном или экстраплевральном применении местных анестетиков (МА) в качестве действительных альтернатив эпидуральной анальгезии; их применение и управление являются более простыми, и они не ассоциируются с осложнениями вследствие применения опиоидов, тем не менее, существует высокий риск токсического воздействия МА в результате системной абсорбции плеврой и межреберными нервами.

Поэтому, альтернативные стратегии контроля боли в торакалотомии вызывают значительный интерес.

Недавно, непрерывная раневая инфузия МА была успешно применена для контроля боли после ортопедических, абдоминальных, гинекологических, урологических и пластических процедур [6-8], но их положительное воздействие после торакальной процедуры все еще недостаточно изучены. Целью данного исследования является исследование воздействия раневой анальгезии, ассоциированной с системной контролируемой пациентом анальгезией (КПА) у пациентов, перенесших резекцию немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) через торакалотомию мышц.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### План исследования

Наше исследование представляет собой проспективное, двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое, одноцентровое исследование, включающее серию последовательных пациентов, подвергающихся резекции НМРЛ, с помощью стандартной торакалотомии, сохраняющей мышечную массу, в отделении торакальной хирургии Второго Университета Неаполя с января 2011 года по декабрь 2013 года.

В исследование мы включили (I) пациентов в возрасте от 18 и более лет, (II) с физическим статусом Американского общества анестезиологии между I и III (III), которым была назначена процедура резекции легкого через мышечную щадящую торакалотомию без ассоциированной плевэктомии или резекции грудной клетки.

Критериями исключения являлись: (I) предыдущая история хронической боли; (II) предоперационное использование наркотиков; (III) предыдущие торакальные процедуры; (IV) периодические операции; (V) неврологические признаки, такие как ограниченность двигательной активности или спутанность сознания с невозможностью понять или выполнить словесные и физические инструкции; (VI) разрез, отличный от щадящей торакалотомии мышц, (VII) аллергия на МА или морфин и (VIII) включение в другие исследования по управлению болью.

Пациенты, набранные в исследование, были случайным образом распределены на тех, кто получал непрерывную инфузию в место хирургической раны бупивакаина (группа раневой анальгезии), и тех, кто получал инфузию солевого раствора (группа плацебо), поставляемого многоотверстным раневым катетером (катетер PAINfusor, компания-производитель Бакстер (Baxter)), соединенным с эластомерным насосом (насос ON-Q PainBuster, №PS6505; компания-производитель I-Flow Corp., Лейк-Форест, Калифорния, США) в соответствии со сгенерированными компьютером кодами, которые хранились в запечатанном непрозрачном конверте. Все пациенты получили КПА согласно больничному стандарту по оказанию помощи для обезболивания. В конце операции, конверт был открыт анестезиологом, не участвующим в анестезиологическом управлении во время операции или в послеоперационной оценке. Для проверки обоснованности раневой анальгезии, мы оценивали межгрупповые различия в отношении (I) медиаторов воспаления, (II) показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); (III) спирометрические тесты, включающие объем форсированного выдоха в 1 с% (ОФВ 1%) и форсированную жизненную ёмкость% (ФЖЁ%), выраженные в процентах от прогнозируемого значения, и (IV) потребление наркотических средств в разные моменты послеоперационного периода.

Наконец, концентрация бупивакаина в плазме также определялась для предотвращения побочных

эффектов, если концентрации были близки к порогу токсичности. Исследование было одобрено Этическим комитетом нашего учреждения, и все было получено подписанное информированное согласие от всех пациентов до включения.

### Популяция пациентов

Шестьдесят семь последовательных пациентов с НМРЛ, подвергшихся хирургической резекции с помощью стандартной мышечной щадящей торакотомии, были одобрены для участия в данном исследовании. Семь пациентов были исключены из-за несогласия с критериями включения ( $n = 5$ ) и отказа от согласия ( $n = 2$ ). Пациенты были разделены случайным образом на две группы: группа раневой анальгезии ( $n = 30$ ) и группа плацебо ( $n = 30$ ). Перед включением, хирург предоставил подробное устное описание исследования отдельно каждому пациенту. Пациенты были проинструктированы за день до операции относительно того как использовать ВАШ и насос КПА, и как получить дополнительные лекарства в случае невыносимой боли. Группы считались сопоставимыми, потому что у них были одинаковые режимы анестезии, а хирургические процедуры выполнялись одним и тем же опытным хирургом. Кроме того, восстановление после анестезии и управление болью сразу после операции было одинаковым для всех пациентов. Информация об лекарственных средствах эластомерного насоса была засекречена для всех исследователей и медицинского персонала, принимающего участие в исследовании, включая медсестер.

### Метод анестезии

Управление анестезией было стандартизировано в попытке устранить влияние различных режимов анестезии на послеоперационные уровни боли. Все пациенты получали предварительную общую анестезию с помощью 5-10 мг диазепама за час до операции, индукцию с помощью тиопентана, селективную интубацию после сукцинилхолина и поддержание панкурония, закиси азота, кислорода и летучего ингаляционного агента (изофлуран или энфлуран). Интраоперационное введение фентанила ограничивалось 2 мкг/кг во время разреза кожи и затем 1 мкг/кг каждый час по усмотрению анестезиолога в зависимости от продолжительности операции и терпимости пациента. После операции, у всех пациентов было стандартное лечение с использованием внутривенной (ВВ) КПА следующим образом: 5 мг морфина ВВ болюс вначале, затем 1,2 мг/ч, который может быть доведен до максимального уровня каждым пациентом с периодом блокировки 5-10 минут для первых 48 послеоперационных часов (ПОЧ). Последующие дополнительные дозы морфина или кеторолака (вводимые внутримышечным путем в дозе 15 мг каждые 6-8 ч) назначались, если показатель ВАШ был  $>4$  [1,9]. В

данном исследовании не применялись пероральные болеутоляющие средства.

### Хирургическая техника и размещение раневого катетера

Все пациенты получали стандартную щадящую торакотомию, сохраняющую передние мышцы: широчайшую мышцу спины (*latissimus dorsi*) и зубчатую мышцу (*serratus*). Кратко, после рассечения подкожных структур, широчайшую мышцу спины было мобилизовано и отведено назад, чтобы обнажить переднюю зубчатую мышцу; последнюю освобождали от кончика лопатки и передней поверхности шестого ребра и, таким образом, отстраняли назад для того, чтобы получить доступ к торакальной полости. В конце хирургической процедуры, между восьмым и одиннадцатым межреберными пространствами был установлен один торакальный дренаж, за исключением пациента, перенесшего пневмоэктомию, в которой дренаж не использовался.



**Рисунок 1:** Раневый катетер (черные стрелки) был помещен между перикостальными швами и глубокими фасетками зубчатой мышцы на всем протяжении; наконечник катетера располагался в перискапулярном пространстве.

После повторной аппроксимации ребер с абсорбируемыми швами, хирург устанавливал многоотверстный катетер 22,5 см, используя иглу интродуктора, с нижнего конца разреза, сделанного для торакотомии. Катетер зашивали на месте между надкостными швами, как можно ближе к межреберному нерву, и глубокой поверхности зубчатой мышцы, по всей ее длине. Кончик располагался в перискапулярном пространстве, где зубчатая мышца была освобождена от лопатки (Рис. 1). После закрытия кожи, катетер фиксировали стерильной липкой лентой. Экстраторакальный конец катетера соединяли с эластомерным насосом, который содержал регулятор потока, обеспечивающий доставку бупивакаина 2 мг/мл при постоянной скорости потока 2 мл/ч в течение 48 часов. Индукционная доза 5 мл бупивакаина 2 мг/мл вводилась до того, как пациент просыпался. Для группы плацебо анальгезия раны проводилась с введением физиологического раствора, используя ту же процедуру, что и для группы раневой анальгезии. Согласно предыдущему опыту [10-14], мы планировали удалить катетер в обеих группах

спустя 48 часов после операции или ранее в случае возникновения побочных эффектов.

### Критерии оценки межгрупповых различий

**Цитокины.** Образцы крови брали из антлюбитальной вены с интервалами: до операции, спустя 6, 12, 24, 48 и 72 часов после проведения операции (ПОЧ). Образец выдерживали в пробирке в течение 30 минут для свертывания; после чего его центрифугировали при 3000 G в течение 5 минут и затем хранили в глубоком холодильном оборудовании при  $-80^{\circ}\text{C}$  до тех пор, пока не измеряли сывороточные уровни цитокинов (пг/мл). ИЛ-6, ИЛ-10 и фактор некроза опухолей (ФОН-альфа) были измерены одним и тем же специалистом с использованием коммерчески доступного иммуноферментного анализа с ферментной привязкой. Распределение пациентов было засекречено от технического специалиста.

**Боль.** ВАШ, разделенная на 11 единиц от 0 (без боли) до 10 (наиболее сильная возможная боль), вводилась всем пациентам в 6, 12, 24, 48, 72, 96 и 120 ПОЧ в покое и после кашля. Вкратце, пациенты должны были коснуться точки, соответствующей их степени боли, и эта отметка указывала на уровень интенсивности боли на шкале.

**Дыхательная функция.** Легочный функциональный тест ФЖЕ% и ОФВ 1% измеряли до и в 72, 96 и 120 ПОЧ с использованием спирометра Spirolab III (компания-производитель Cosmed®). Для анализа был использован лучший из трех вариантов.

**Требование анальгезии.** Дополнительный прием морфина и вспомогательных анальгетиков (кеторолак) был зарегистрирован для каждого пациента от операции до 48 ПОЧ [0-6 (T1); 6-12 (T2); 12-18 (T3); 18-24 (T4); 24-30 (T5); 30-36 (T6); 36-42 (T7) и 42-48 (T8) ПОЧ]. Побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, угнетение дыхания, седация и зуд, фиксировали и лечили соответствующими лекарственными средствами.

**Концентрации бупивакаина.** Мы исследовали образцы венозной крови на 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 и 48 ПОЧ. Концентрацию бупивакаина в плазме крови измеряли с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, как описано [15]. Максимальная концентрация (*C<sub>рmax</sub>*) и время достижения *C<sub>рmax</sub>* (*T<sub>max</sub>*) для бупивакаина в отдельных пациентов оценивали непосредственно из измеренных значений. Мы вычислили площадь под кривой соотношения концентрация-время в плазме крови для каждого пациента, используя формулу трапеций (статистическое программное обеспечение NCSS для ОС Windows 1999; компания-производитель NCSS LLC., Кейсвилль, Юта, США).

### Статистический анализ

Результаты представляются в виде средних стандартных отклонений (СО) для непрерывных переменных и в процентах для переменных

категорий. Согласно предыдущим исследованиям [9, 10], для выявления 20% разницы в оценках ВАШ между группой плацебо и группой раневой анальгезии требовался размер выборки, по меньшей мере, 20 пациентов на группу со статистической мощностью 0,80 и двухсторонней альфой 0,05. Межгрупповые различия оценивали с использованием критерия согласия хи-квадрат и критерия Манна-Уитни, в зависимости от ситуации. Межгрупповое различие между переменными, измеренными в различных постоперационных временных точках, было получено путем повторного дисперсионного анализа (тест ANOVA) и, при необходимости, скорректировано критерием Бонферрони. Значение  $P < 0,05$  считалось статистически значимым. Для анализа использовалось статистическое программное обеспечение MedCalc® (версия 12.3, ул. Брока 52; 9030 Мариакерк, Бельгия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе раневой анальгезии 3/30 пациентов были исключены из-за отмены согласия ( $n = 1$ ) и отсутствия измерения уровня цитокинов ( $n = 2$ ). В группе плацебо 2/30 пациентов были исключены из-за отмены согласия ( $n = 1$ ) и отсутствия измерения уровня цитокинов ( $n = 1$ ). Таким образом, группа раневой анальгезии и группа плацебо насчитывали 27 и 28 пациентов, соответственно. Диаграмма исследования согласно рекомендациям Единых стандартов представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT) [16] была представлена на рис. 2.

Две группы исследования были хорошо подобраны в отношении предоперационных данных, включая возраст, пол, индекс коморбидности Чарльсона, клиническую стадию и предоперационные спирометрические показатели. Кроме того, не было обнаружено существенных различий в послеоперационных данных, включая длину разреза кожи, тип резекции, время операции, переливание крови, длительность дренирования грудной клетки, пребывания в стационаре и послеоперационные осложнения. Характеристики двух групп исследования приведены в таблице 1.

### Цитокины

В таблице 2 показаны различные уровни ИЛ-6, ИЛ 10 и ФОН-альфа среди двух исследовательских групп до и в разные моменты времени послеоперационного периода. Уровни ИЛ-6 ( $P < 0,001$ , Рис. 3А), ИЛ-10 ( $P < 0,001$ , Рис. 3В) и ФОН-альфа ( $P < 0,001$ , Рис. 3С) были значительно ниже в группе раневой анальгезии, чем в группе плацебо в течение всего послеоперационного периода, но до начала операции они были одинаковыми.

### Боль

В таблице 2 суммируются субъективные оценки боли группы МА и группы плацебо во время послеоперационного периода. Оценки ВАШ группы раневой аналгезии были значительно ниже,

чем в группе плацебо в состоянии покоя ( $p < 0,001$ , Рис. 4А) и после кашля ( $P = 0,01$ , Рис. 4В).



**Рисунок 2:** Блок-схема проведения исследования в соответствии с рекомендациями Единых стандартов представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT) [16].

**Таблица 1:** Характеристики исследуемой популяции

Переменные	Общее количество	Группа раневой анальгезии	Группа плацебо	P-значения
Количество пациентов	55	27	28	
Пациенты мужского пола (%)	32 (58%)	17 (63%)	15 (53%)	0.7
Возраст (лет)	63 ± 2.4	63 ± 1.5	62 ± 7.1	0.8
Индекс коморбидности Чарльсон	1.4 ± 3.1	1.4 ± 2.8	1.4 ± 5.8	0.6
Клиническая стадия				
Ia	3(5%)	2 (7%)	1 (3%)	0.6
Ib	16 (29%)	7 (26%)	9 (32%)	0.7
IIa	18 (33%)	8 (30%)	10 (36%)	0.7
IIb	18 (33%)	10 (37%)	8 (29%)	0.7
ОФВ1%	81 ± 8.5	79.9 ± 9.3	82.9 ± 7.5	0.3
ФЖЁ%	84.6 ± 6	83.1 ± 6.5	86 ± 5.1	0.1
Тип иссечения				
Сегментэктомия	1 (2%)	1 (4%)	0	1.0
Лобэктомия	52 (96%)	25 (92%)	27 (97%)	0.7
Билобэктомия	2 (2%)	1 (4%)	1 (3%)	0.4
Гистология				
Аденокарцинома	29 (53%)	14 (52%)	15 (54%)	0.7
Плоскоклеточный рак	23 (42%)	11 (41%)	12 (43%)	1.0
Крупноклеточный рак	3 (5%)	2 (7%)	1 (3%)	0.6
Стадия развития патологии				
Ia	2 (4%)	1 (4%)	1 (3%)	0.4
Ib	13 (23%)	6 (22%)	7 (25%)	0.7
IIa	16 (29%)	7 (26%)	9 (33%)	0.7
IIb	22 (40%)	12 (44%)	10 (36%)	0.7
IIIА	2 (4%)	1 (4%)	1 (3%)	0.4
Длина кожного разреза (см)	6.5 ± 2.3	6.6 ± 4.5	6.5 ± 6.5	0.9
Операционный период (мин)	169 ± 12.3	170 ± 6.8	168 ± 4.8	0.8
Переливание крови (№ пациентов)	5 (12%)	3 (15%)	2 (10%)	0.6
Д-ть дренирования грудной клетки	5.7 ± 3.6	5.6 ± 1.6	5.9 ± 6.7	0.4
Д-сть госпитализации (дней)	7.2 ± 4.9	7.0 ± 2.9	7.5 ± 3.9	0.6
Послеоперационные осложнения				
Ателектаз				
Утечки воздуха	3 (5%)	1 (4%)	2 (7%)	1.0
Фибрилляция предсердий	2 (4%)	1 (4%)	1 (3%)	0.4
	1 (2%)	0	1 (3%)	1.0

Данные выражаются в виде средних ± стандартных отклонений (СО) и/или в процентах. P-значения рассчитывали с использованием критерия согласия хи-квадрат и критерия Манна-Уитни.

ОФВ1%: объем форсированного выдоха за 1 с; ФЖЁ: форсированная жизненная ёмкость; №: количество.

© Автор 2015. Опубликовано Издательством Оксфордского университета от имени Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии. Все права защищены.

**Таблица 2:** Переменные, измеренные до и в разные моменты времени послеоперационного периода

Данные	Группы	Перед операцией	6 ПОЧ	12 ПОЧ	24 ПОЧ	48 ПОЧ	72 ПОЧ	96 ПОЧ	120 ПОЧ
ИЛ-6	Раневая	3.9 ± 2.8	248 ± 10	154 ± 15	105 ± 17	82 ± 17	48 ± 12	-	-
	Плацебо	4.0 ± 2.1	441 ± 93	331 ± 70	257 ± 36	175 ± 36	128 ± 25	-	-
ИЛ-10	МА	35.8 ± 13	199 ± 24	131 ± 21	91 ± 10	80 ± 78	72 ± 6.5	-	-
	Плацебо	32 ± 17	259 ± 43	210 ± 49	168 ± 36	143 ± 30	138 ± 25	-	-
ФОН-альфа	Раневая	54 ± 6.7	852 ± 80	613 ± 140	432 ± 176	298 ± 137	241 ± 106	-	-
	Плацебо	67 ± 12	914 ± 127	767 ± 96	676 ± 82	574 ± 104	468 ± 102	-	-
ВАШ в покое	Раневая	-	7.2 ± 0.8	6.0 ± 0.6	5.1 ± 0.7	4.7 ± 0.7	4.7 ± 0.8	4.3 ± 0.6	3.4 ± 0.7
	Плацебо	-	7.3 ± 0.6	6.2 ± 0.6	6.0 ± 0.7	5.9 ± 0.6	5.3 ± 0.4	5.1 ± 0.3	4.0 ± 0.5
ВАШ после кашля	Раневая	-	7.5 ± 0.6	6.8 ± 0.9	6.5 ± 0.8	5.9 ± 0.7	5.5 ± 0.5	5.2 ± 0.5	4.0 ± 0.6
	Плацебо	-	7.6 ± 0.6	6.9 ± 0.6	6.6 ± 0.7	6.3 ± 0.7	5.8 ± 0.7	5.5 ± 0.5	4.2 ± 0.4
ОФВ1%	Раневая	79.9 ± 9.3	-	-	-	-	63.6 ± 65.2	67 ± 5.9	69.7 ± 5.7
	Плацебо	82.9 ± 7.5	-	-	-	-	55.8 ± 6.9	57.2 ± 6.6	65 ± 6.0
ФЖЁ%	Раневая	83.1 ± 6.5	-	-	-	-	63 ± 7.4	71.2 ± 5.0	71.5 ± 6.5
	Плацебо	86 ± 5.1	-	-	-	-	57.9 ± 5.9	65.3 ± 4.8	68.2 ± 3.8

Данные выражаются как среднее значение ± стандартное отклонение (СО).

ВАШ: визуальная аналоговая шкала; ПОЧ: послеоперационные часы; ФНО-альфа: фактор некроза опухоли альфа.

### Дыхательная функция

В таблице 2 представлены средние значения ФЖЁ% и ОФВ1% среди разных групп исследования. Группа раневой анальгезии продемонстрировала более быстрое восстановление ОФВ1% ( $P = 0,01$ , Рис. 5А) и ФЖЁ% ( $P = 0,02$ , Рис. 5В), чем группа плацебо.

### Требование анальгезии

Группа раневой анальгезии по сравнению с группой плацебо требовала более низкого уровня дополнительной инъекции морфина при Т1 ( $2,6 \pm 0,5$  против  $2,7 \pm 0,4$ ); Т2 ( $3,3 \pm 0,5$  против  $3,4 \pm 0,4$ ); Т3 ( $3,2 \pm 0,4$  против  $3,5 \pm 0,4$ ); Т4 ( $3,1 \pm 0,7$  против  $3,4 \pm 0,3$ ); Т5 ( $2,9 \pm 0,6$  против  $3,2 \pm 0,3$ ); Т6 ( $2,4 \pm 3,1 \pm 3,1$ ); Т7 ( $2,4 \pm 0,5$  против  $2,8 \pm 0,3$ ) и Т8 ( $1,7 \pm 0,6$  против  $2,1 \pm 0,4$ ) послеоперационного периода. Повторные измерения с помощью теста ANOVA в двух группах исследования имеют  $P$ -значение 0,03 (Рис. 6А). Кроме того, значительное снижение общего потребления кеторолака наблюдалось в группе раневой анальгезии по сравнению с группой плацебо ( $14,5 \pm 15,8$  против  $26,4 \pm 11,4$ ;  $P = 0,01$ ).

### Концентрация бупивакаина в крови

Концентрация бупивакаина в сыворотке крови продолжала увеличиваться с непрерывной инстилляцией до конца инстиляции (Рис. 6В). Тем не менее, у пациентов группы раневой анальгезии она составляла  $< 4$  мкг/мл в конце 48 ПОЧ. Кроме того, у всех наших пациентов не было выявлено местных осложнений, связанных с катетером, включая раневую инфекцию, послеоперационную гематому, целлюлит, некроз и реакцию инородного тела.

### ОБСУЖДЕНИЕ

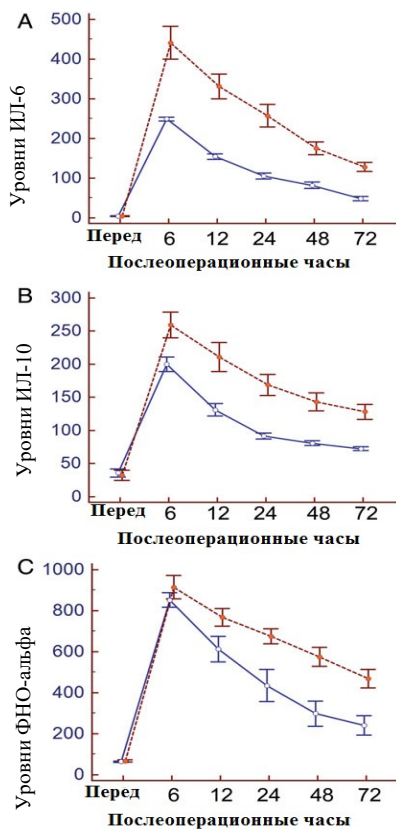
Боль после торакотомии – одна из самых тяжелых форм боли для пациентов, а ее лечение является настоящим вызовом для медицинского персонала. Бесчисленное множество методов было

использовано для послеоперационного контроля боли, от контролируемого пациентом ВВ опиоидов, эпидуральной анальгезии к хирургически размещенных межреберных блоков и паравerteбральных блоков, но ни один из методов не является эффективным и лишенным побочных эффектов. В последние годы возрождается интерес к использованию непрерывного введения МА для создания блока региональной области на уровне хирургической раны. Несколько исследований [6-8] показали, что раневая анальгезия приводит к значительному снижению показателей боли и употреблению наркотиков после гинекологической, урологической, кишечной, ортопедической, пластической и сердечной хирургии. В торакальной хирургии, раневой катетер помещается в различные перилоральные места, включая экстраплевральные, межплевральные и интраплевральные полости, но, что удивительно, только в нескольких исследованиях, его [10-14, 17] было помещено в подкожные или более глубокие пространства для введения МА, возможно, для предотвращения возникновения возможных побочных эффектов, таких как местная инфекция, гематома и замедленное заживление ран, или токсические системные эффекты.

Наши результаты показывают, что раневая анальгезия обеспечивает адекватный значительный контроль боли с уменьшением уровней цитокинов, показателей боли и потребления опиоидов, а также более быстрое восстановление спирометрических показателей, что подтверждает ее эффективность при обезболивании. Две группы исследования не имели каких-либо существенных различий в отношении предоперационных данных, включая индекс коморбидности Чарльсона и дыхательную функцию. Резекцию выполнял один тот же хирург с помощью стандартной торакотомии, сохраняющей мышцы; тип резекции и оперативное время были одинаковыми между двумя группами; так же были и другие факторы, которые могут влиять на воспалительную реакцию и, включая, таким образом, уровни цитокинов, длину разреза кожи, переливание крови и послеоперационные осложнения.



Прямое применение МА в хирургической области может обеспечить анальгезию через прямой и косвенный механизм. Бупивакаин непосредственно воздействует на местные нервы, поврежденные торакотомией, и ингибирует деполяризацию мембраны, препятствуя токам  $\text{Na}^+$ ; это предотвращает распространение болевого нейронального сигнала в спинной мозг. Однако, хирургическая травма также способствует возникновению местной воспалительной реакции и высвобождению биологических болевых медиаторов, которые координируют передачу ноцицептивных стимулов с периферии (поврежденной ткани) в центральную нервную систему. Таким образом, противовоспалительный эффект, связанный с уменьшением медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-альфа также уменьшают сенсibilизацию ноцицептивных рецепторов и помогают облегчению боли и гипоальгезии. Это приводит к значительному уменьшению оценки боли и улучшению восстановления дыхательной функции в группе раневой анальгезии, чем в группе плацебо, их результаты, которые необходимо обсудить с разных сторон.

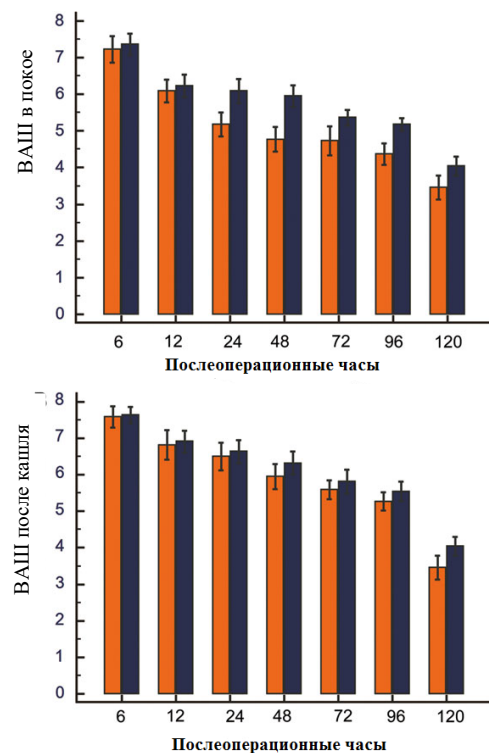


**Рисунок 3:** Уровни ИЛ 6 [ $P < 0.001$ , Часть (A)], ИЛ 10 [ $P < 0.001$ , (B)] и ФНО-альфа [ $P < 0.001$ , (C)] значительно ниже в группе раневой анальгезии (пустой круг), чем в группе плацебо (полный круг) в течение всего послеоперационного периода.

Прежде всего, снижение баллов ВАШ становится более очевидным спустя 12 часов после операции, несмотря на введение МА сразу после операции,

вероятно, потому, что остаточные анестетики, введенные во время операции, все еще влияли на восприятие боли в течение ближайшего послеоперационного периода.

Более того, положительные эффекты раневой анальгезии были значительными спустя 48 часов после операции, несмотря на удаление катетера. Возможно, непрерывная инфузия бупивакаина продлевает снижение сенсibilизации периферических нервов и предотвращает распространение нервных болевых стимулов на спинной мозг. Аналогичным образом, исследования на животных показали, что париетальная боль может сенсibilизировать спинномозговые нейроны к висцеральной боли в кишечнике, и эти данные позволяют предположить, что блок афферентных нервных импульсов может уменьшить сенсibilизацию нейронов рога серого вещества спинного мозга и, следовательно, обеспечить анальгезию в течение всей продолжительности раневой инфузии [18]. Хотя разница не является статистически значимой, группа плацебо представляет несколько более длительное время выдоха грудной клетки, чем группа раневой анальгезии.



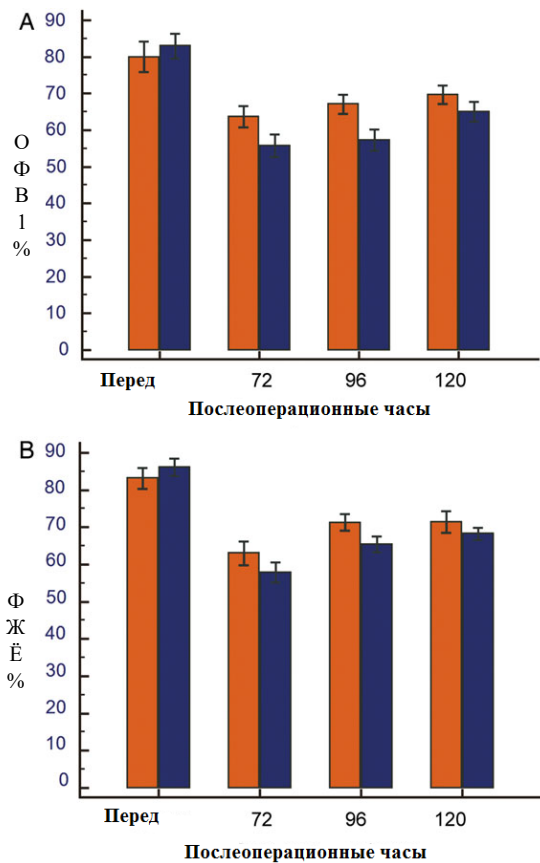
**Рисунок 4:** Баллы ВАШ группы раневой анальгезии (оранжевые столбцы) значительно ниже, чем у группы плацебо (синие столбцы) в покое [ $P < 0,001$ ; (A)] и после кашля [ $P = 0,01$ ; (B)].

Таким образом, доля пациентов, получающих обезболивание через катетер, в группе плацебо превышает долю пациентов в группе раневой анальгезии в большинстве установленных временных интервалов, и она может дополнительно объяснить продолжающиеся положительные



эффекты раневой аналгезии также после удаления катетера.

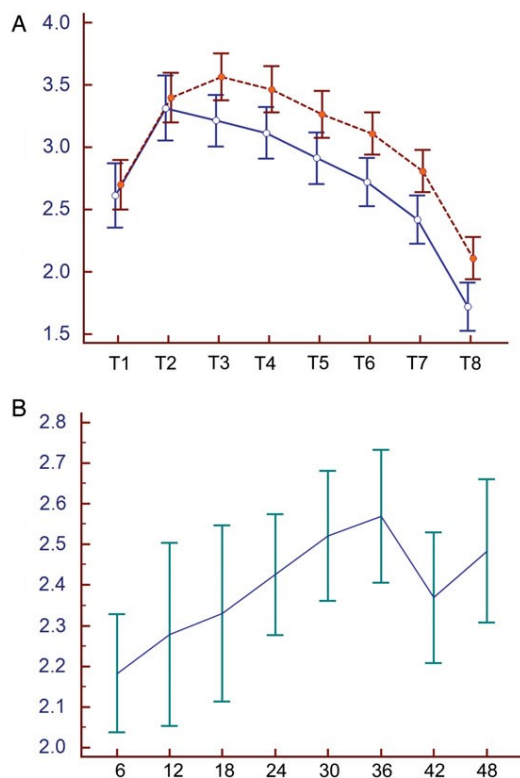
Кроме того, в группе раневой аналгезии наблюдается значительное восстановление ОФВ1, которое достигало 90% от расчетной постсекрентной величины в ОФВ1 спустя 5 послеоперационных дней. После резекции легкого с использованием лобэктомии, снижение ОФВ1 обычно вызвано не только резекцией паренхимы легких, но также и нарушением подвижности диафрагмы и грудной клетки, что приводит к увеличению остаточного объема легких. Таким образом, мы полагаем, что уменьшение воспалительной реакции на уровне хирургической травмы может способствовать подвижности стенки грудной клетки и способствовать раннему восстановлению дыхательной функции. Кроме того, у пациентов группы раневой аналгезии не было значимых дыхательных осложнений, таких как утечка воздуха или ателектаз, которые препятствовали полному расширению легких и, таким образом, приводили к восстановлению дыхательной функции. Это могло бы также объяснить, почему удаление дренажа грудной клетки было быстрее в группе раневой аналгезии, чем в группе плацебо, как было сказано выше. В недавних работах сообщается, что ОФВ1 был на 30% ниже предполагаемого предоперационного значения в ранние послеоперационные дни и улучшился в последующие дни [19]. Еще не до конца изучено, может ли раневая аналгезия улучшить дыхательную функцию также и в первые дни послеоперационного периода, так как мы начали фиксировать спирометрические значения только спустя 3 дня после операции.



**Рисунок 5:** Группа раневой аналгезии (оранжевые столбцы) показала более быстрое восстановление ОФВ1% [ $P = 0,01$ ; (A)] и ФЖЕ% [ $P = 0,02$ ; (B)], чем группа плацебо (синие столбцы).

Несмотря на значительное снижение баллов ВАШ в активной контрольной группе, показатель ВАШ составлял  $>5$  в 24 послеоперационных часах. Вероятно потому, что мы, как правило, предоставляем дополнительные болеутоляющие средства, если значение ВАШ было  $>4$ , что согласуется с другими отчетами [1, 9]. В предыдущих исследованиях [10, 11, 13, 14, 17] сообщалось о разных типах МА (бупивакаин или лидокаин), различных методах инъекции (прерывистый болюс против непрерывного болюса) и изменении количества раневых катетеров для обезболивания после торакотомии.

Мы предпочли использовать бупивакаин, а не лидокаин, учитывая его более продолжительное действие (4 часа против 2, соответственно). Тем не менее, потребовалось его повторное введение для сохранения адекватной аналгезии более 6 часов. Чтобы преодолеть это ограничение, мы использовали одноразовый эластомерный непрерывный инфузионный насос в качестве альтернативы повторным болюсным введениям. Кристек и соавторы [14] обнаружили, что раневая аналгезия у 11 из 49 пациентов была неспособна эффективно контролировать боль после перенесенной торакотомии, и потребовался дополнительное внутривенное введение анальгетика.



**Рисунок 6:** Группа раневой анальгезии (пустой круг) по сравнению с группой плацебо (полный круг) показывает значительно более низкие уровни дополнительной инъекции морфина (мкг/мл) ( $P = 0,03$ ) (А). T1: 0-6 ПОЧ; T2: 6-12 ПОЧ; T3: 12-18 ПОЧ; T4: 18-24 ПО; T5: 24-30 ПОЧ; T6: 30-36 ПО; T7: 36-42 ПОЧ и T8: 42-48 ПОЧ. Концентрация бупивакаина в сыворотке крови продолжала увеличиваться с непрерывной инстилляцией до прекращения инстилляцией, тем не менее, она составляла  $<4$  мкг/мл (уровень токсичности) в конце 48 ПОЧ (В). ПОЧ: послеоперационные часы. ФЖЁ%: форсированная жизненная емкость; ОФВ1%: объем выдоха за 1 с.

Вероятно, потому, что бупивакаин вводился дважды в день вместо непрерывной инфузии. В наших случаях непрерывная инфузия обеспечивала эффективное обезболивание всего послеоперационного периода без какого-либо риска возникновения системной токсичности, учитывая то, что уровни бупивакаина в плазме крови были постоянно значительно ниже установленного токсического порога (4 мкг/мл) [13]. Несмотря на это, снижение баллов ВАШ было более очевидным в покое, чем после кашля. Вероятно, во время кашля пациентам может потребоваться дополнительная доза МА; непрерывный инфузионный насос не позволяет регулировать дозу в процессе введения.

Во всех предыдущих исследованиях [10, 11, 13, 14, 17], авторы установили два раневых катетера для раневой анальгезии, один ближе к перикостальным швам, а другой – над фасцией в подкожном пространстве. В нашем исследовании все пациенты получали щадящую торакотомию мышц, метод,

который сохраняет передние мышцы: широчайшую мышцу спины и зубчатую мышцу. Предполагая, что самым болезненным процедурным маневром является рассечение зубчатой мышцы, мы вставили только один катетер между надкостными швами и глубокой поверхностью зубчатой мышцы на всю ее длину. Введение бупивакаина на этом уровне снижает афферентные болевые стимулы, возникающие из межреберного нерва и из поврежденных мышечных и связочных структур в перискапулярной области. Таким образом, положение катетера имеет решающее значение для эффективности раневой анальгезии. После торакальных хирургических процедур, когда катетер был помещен в подкожную ткань, наблюдалось лишь дискретное уменьшение боли, а более позитивные результаты были получены при более глубоком размещении катетеров [20]. Также было обнаружено, что катетеры, расположенные над фасцией, обеспечивают неэффективную анальгезию, тогда как катетеры, помещенные в претеритонный слой, как было показано, уменьшают послеоперационную боль и ускоряют восстановление после колоректальной хирургии [21, 22]. Кроме того, исследование, проведенное Ву и соавторами [23] после простатэктомии иллюстрирует необходимость глубокого размещения раневого катетера.

Использование одного катетера, по сравнению с применением двух аналогичных катетеров, продемонстрировало одинаковое клиническое воздействие на обезбоживание, но в теории, один мог бы уменьшить местную воспалительную реакцию, риск возникновения инфекции и токсического накопления МА с двумя различными инфузионными насосами.

Как сообщалось выше, эпидуральная анальгезия считается золотой стандартной стратегией уменьшения боли в торакотомии. Однако, трудность размещения эпидурального катетера у пациентов с анатомическими нарушениями, наличием сопутствующих заболеваний (коагулопатия и гематологические нарушения) и возможные осложнения, ассоциированные с эпидуральной анальгезией (гипотония, задержка мочи, зуд и неврологические повреждения), ограничивают ее применение на практике при проведении клинических исследований.

Кроме этого, несколько авторов сообщили о том, что межрефлекторный и/или паравертебральный блок имеют схожую эффективность с эпидуральной анальгезией с точки зрения качества обезболивания. Тем не менее, такие стратегии требуют образования экстраплеврального кармана для размещения катетера [24] и не могут применяться после проведения хирургических процедур, таких как плевроэктомия и/или резекция грудной клетки. Дополнительно, неблагоприятные факторы, такие как адгезия плевры, могут препятствовать надлежащему доступу к задним межреберным пространствам и разрыву париетальной плевры, приводя к утечке МА из места инъекции с потенциальной недостаточностью анальгезии.

С другой стороны, введение раневого катетера представляет собой простую процедуру, которая не требует особых навыков хирурга, таких как отшелушивание париетальной плевры. Диффузионного барьера для МА нет. Кроме того, МА имеет прямой доступ к межреберным нервам без разбавления жидкостями в плевральной полости. В отличие от непрерывных эпидуральных аппаратов, которые требуют обслуживания, титрования и устранения осложнений, эластомерный инфузионный насос не требует никакой корректировки или ухода врачей или медперсонала после проведения операции. У всех наших пациентов не было зафиксировано никаких осложнений, включая раневую инфекцию, послеоперационную гематому, целлюлит, некроз, реакцию на инородное тело или лекарственную токсичность. Тем не менее, утверждение того, что это также безопасная процедура, согласующаяся с другим опытом, не было подтверждено [10, 11, 13, 14, 17]. Единственным противопоказанием к его применению является аллергия на МА. Таким образом, раневая аналгезия может быть выгодной альтернативой, особенно для тех групп пациентов, процедурой для контроля боли после проведения торакотомии. Однако, раневая аналгезия неспособна перехватить все компоненты боли после проведения торакотомии: неблокированные болевые импульсы могут возникать из диафрагмальной плевры, которая иннервируется блуждающим нервом; из средостения, которое иннервируется блуждающим нервом; и от разреза в коже, который иннервируется кожными ноцицептивными нервами [25].

(а) Таким образом, дополнительная процедура аналгезии обязательна в соответствии со современными стратегиями обезболивания, что предполагает комбинацию различных методов и препаратов для оптимизации контроля послеоперационной боли.

(б) Ряд исследований с региональными стратегиями анестезии в комбинации со системными анальгетиками продемонстрировали улучшение результатов лечения пациентов и снижение потребления опиоидов [12], что наблюдалось в нашей группе раневой аналгезии, избегая или уменьшая опиоидные побочные эффекты (тошнота, рвота, подавление дыхательных рефлексов и гиповентиляция) и делая более терпимой ВВ аналгезию, особенно у пациентов, в которых системные опиоиды лучше всего минимизировать.

(IV) Наблюдалось несколько более длительное и гораздо более переменное время дренирования грудной клетки для группы плацебо, которое могло выполняться с установленными временными точками для проведения измерений.

## ВЫВОДЫ

Наше исследование демонстрирует то, что раневая аналгезия, ассоциированная с внутривенным введением, является эффективной, простой и

где другие стратегии не указаны для конкретных анатомических состояний и/или наличия сопутствующих заболеваний.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании изложено ряд следующих ограничений.

(I) Мы установили катетер у всех пациентов; поэтому сравнение между группой с установленным катетером и группой без катетера не может быть проведено.

(II) К раневому катетеру не применялся насос КПА. Следовательно, это может ограничить контроль боли после кашля, как было указано выше. Поскольку все пациенты получали ВВ-аналгезию КПА, мы избежали использования другой КПА, что могло бы вызвать путаницу у пациентов.

(III) Все пациенты получали ВВ обезболивание с помощью КПА, в дополнение к раневой аналгезии. Таким образом, план нашего исследования был неспособен продемонстрировать, может ли только однократная аналгезия быть эффективной

безопасной процедурой для контроля боли после проведения торакотомии. Местное введение бупивакаина с помощью катетера, вставленного между перикостальными швами и зубчатой мышцей, снижает нервную передачу боли через прямой (блокирует каналы  $Na^+$  поврежденного нерва) и косвенный механизм (уменьшение высвобождения цитокинов). Клиническими преимуществами являются снижение интенсивности боли и потребности в опиоидах, а также более быстрое восстановление дыхательной функции. Таким образом, наша нынешняя практика заключается в том, чтобы использовать такую стратегию у пациентов, подвергающихся щадящей торакотомии мышц. Мы надеемся, что она получит широкое распространение и в других медицинских учреждениях.

**Конфликт интересов:** заявления о конфликте интересов отсутствуют.