

УДК 617-089.55:616-009.7:616-089.5

ПОТАПОВ А.Л.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛГЕЗИИ

Резюме. Проведена сравнительная оценка эффективности различных методов послеоперационной аналгезии. Торакальная эпидуральная аналгезия местными анестетиками обеспечивает эффективное обезболивание после операции. Применение наркотических анальгетиков у 51,3 % пациентов было неэффективным (интенсивность боли > 4 баллов), при этом 38,7 % пациентов испытывали сильную боль (≥ 6 баллов). Необходим дальнейший поиск достоверных предикторов низкой эффективности наркотических анальгетиков с учетом психологических и генетических факторов.

Ключевые слова: хирургия, боль, обезболивание.

Проблема адекватности послеоперационной аналгезии остается актуальной. Число пациентов, испытывающих сильную боль (6–7 баллов), остается недопустимо высоким даже после таких считающихся малотравматичными вмешательств, как аппендэктомия, холецистэктомия, геморроидэктомия и тонзиллэктомия [1]. Применение эпидуральной аналгезии (ЭА) позволяет существенно улучшить послеоперационное обезболивание после объемных хирургических вмешательств [2], но по-прежнему во многих клиниках Украины основу лечения боли после операции составляет применение наркотических анальгетиков (НА).

В большинстве исследований, в которых сравнивают различные методы послеоперационной аналгезии, оцениваются средние показатели между группами без учета их вариабельности внутри каждой группы. Между тем именно индивидуальные особенности пациентов могут во многом определять эффективность послеоперационной аналгезии, поэтому особый интерес представляет сравнительная оценка реакции пациентов на применение различных методов лечения боли после операции.

Целью настоящей работы является оценка индивидуальной реакции пациентов на применение НА и ЭА местными анестетиками после объемных хирургических вмешательств.

Материал и методы

В исследование включено 159 пациентов, оперированных на клинической базе кафедры медицины неотложных состояний и анестезиологии ГУ «КГМУ им. С.И. Георгиевского». Всем пациентам выполнены объемные хирургические вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинно-

го пространства (резекции желудка, гастрэктомии, нефрэктомии и т.д.). В зависимости от вида послеоперационной аналгезии пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе она осуществлялась путем внутримышечного введения промедола, во 2-й группе ($n = 79$) применялась торакальная ЭА (табл. 1).

В каждой группе послеоперационная аналгезия проводилась по универсальной схеме: в 1-й группе промедол вводился в/м по 20 мг каждые 4–5 часов, во 2-й группе ЭА осуществлялась путем эпидурального введения 0,25% р-ра бупивакаина гидрохлорида по 10–12 мл каждые 2–3 часа. К исходу первых суток после операции пациентов просили охарактеризовать максимальную интенсивность боли за истекший период времени от 0 до 10 баллов.

При оценке интенсивности боли в каждой группе учитывались следующие показатели: среднее значение ($\text{mean} - M$), дисперсия ($\text{variance} - V$), стандартное отклонение ($\text{standard deviation} - SD$), коэффициент вариации ($\text{coefficient of variance} - CV$), максимальное ($\text{maximum} - \text{Max}$) и минимальное ($\text{minimum} - \text{Min}$) значения, стандартная ошибка средней (m). Различия между группами оценены при помощи t -критерия для независимых выборок и считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка качества послеоперационной аналгезии в группах пациентов подтвердила более высокую

© Потапов А.Л., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

эффективность ЭА по сравнению с применением НА — максимальная интенсивность боли в 1-е сутки после операции в 1-й группе была значительно выше, чем во 2-й (табл. 2).

Согласно современным рекомендациям послеоперационная аналгезия считается адекватной, если интенсивность боли не превышает 3–4 баллов [3]. Анализ полученных данных свидетельствует, что в группе ЭА у всех пациентов аналгезия была эффективной — об этом свидетельствует не только средняя величина интенсивности боли в группе, но и показатели ее максимального и минимального значения. В группе НА наблюдается широкая вариабельность интенсивности боли — от 2 до 10 баллов, поэтому представляет интерес распределение данного показателя среди пациентов (рис. 1).

Видно, что в группе НА аналгезия была адекватной (боль ≤ 4 балла) у 39 пациентов (48,7 %), неадекватной (боль > 4 баллов) — у 41 пациента (51,3 %), при этом 31 пациент (38,7 %) испытывал сильную боль (≥ 6 баллов). Широкую вариабельность данного признака подтверждают такие показатели, как V, SD, SV, размах вариации (разница между значениями Max и Min), которые были значительно выше в группе НА по сравнению с ЭА. Становится очевидным, что при одинаковой травматичности операций и одном и том же подходе к аналгезии эффективность НА может сильно отличаться, причем часть пациентов почти не ощущают боли (2 балла), а некоторые характеризуют свои ощущения как «нестерпимые» (10 баллов). Причины подобного явления могут быть различны, и их изучение может иметь важное практическое значение, так как позволит заранее выявлять пациентов, у которых аналгезия НА будет неадекватной, и потребуются увеличение дозы препарата или выбор иного метода послеоперационного обезболивания.

Психологическое состояние пациента может сильно влиять на субъективную оценку интенсивности боли после операции. Показано, что в условиях аналгезии НА между уровнем предоперационной тревоги и депрессии и интенсивностью боли после операции существует умеренная прямая корреляция [4]. Имеются также сообщения, что психологический дистресс способствует переходу острого

послеоперационного болевого синдрома в хронический [5].

В зависимости от активности изоферментов системы цитохрома P450 (CYP2D6) скорость метаболизма опиоидов может сильно отличаться. У так называемых ультрабыстрых метаболойзеров (дупликация гена CYP2D6) для достижения адекватной аналгезии после операции требуются меньшие дозы морфина по сравнению с остальными пациентами [6]. Это может быть связано с тем, что метаболит морфина морфин-6-глюкуронид обладает высокой аналгетической активностью и способен эффективно проникать через гематоэнцефалический барьер, а также с тем, что у ультрабыстрых метаболойзеров происходит более интенсивный синтез эндогенных опиатов. Полиморфизм гена CYP2D6 может иметь клиническое значение при применении кодеина и трамадола, так как их метаболиты — морфин и О-десметилтрамадол обладают высокой аналгетической активностью [7].

Различная эффективность НА может быть связана с наличием точечных мутаций в гене, кодирующем структуру опиоидного μ1-рецептора (OPRM1). Так, замена аденина (A) на гуанин (G) в 118-м положении приводит к изменению белковой структуры рецептора (замена аспарагина на аспартат) и снижению аффинитета к экзогенным опиоидам. У гомозиготных носителей OPRM1 118G, число которых в разных странах составляет от 2 до 22 % общей попу-

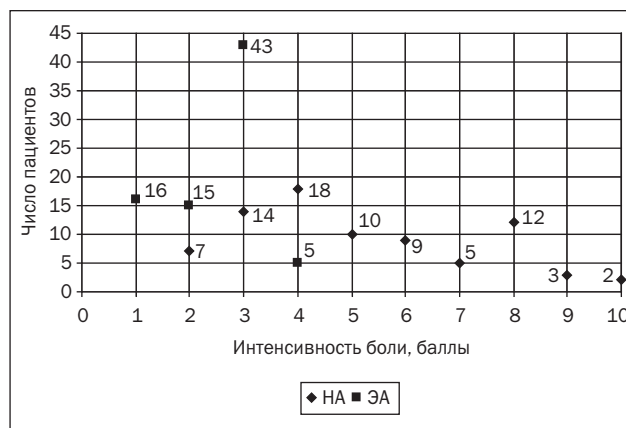


Рисунок 1. Распределение интенсивности боли в группах пациентов

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n = 80)	2-я группа (n = 79)
Пол, м/ж	40/40	32/47
Возраст, годы (M ± m)	57,30 ± 1,40	61,50 ± 1,21
POSSUM, баллы (M ± m)	17,30 ± 0,41	18,30 ± 0,43
Длительность операции, мин (M ± m)	180,8 ± 13,9	194,4 ± 13,1

Примечание: POSSUM — шкала прогнозирования риска осложнений и смертности.

Таблица 2. Максимальная интенсивность боли в 1-е сутки после операции (баллы)

Группа	M	V	SD	CV	Max	Min	m
1-я (НА)	5,1	4,7	2,2	42,3	10	2	0,24
2-я (ЭА)	2,5*	0,8	0,9	36,0	4	1	0,10

Примечание: * — p < 0,001.

ляции, отмечается увеличение потребности в морфине и частоты тошноты после операции [8]. Через $\mu 1$ -рецептор реализуется действие не только НА, но и эндогенных опиоидных пептидов, поэтому мутация OPRM1 A118G имеет более широкое значение, в том числе может быть связана с изменениями психологического состояния пациента [9].

Модуляция боли в центральной нервной системе тесно связана с метаболизмом катехоламинов. Генетически детерминированные изменения белковой структуры фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT) сопровождаются выраженными изменениями его активности. Так, гомозиготы COMT 1947A имеют в 3–4 раза более низкую активность фермента по сравнению с гетерозиготами A1947G и гомозиготами 1947G. Данные о влиянии полиморфизма COMT A1947G на эффективность послеоперационной аналгезии НА противоречивы, но этот вопрос продолжает интенсивно изучаться [10].

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что ответ пациентов на послеоперационную аналгезию НА подвержен выраженным индивидуальным колебаниям. Более высокая эффективность ЭА уже давно ни у кого не вызывает сомнений, но ее проведение требует дополнительных экономических, технических и трудовых ресурсов, поэтому НА еще долго будут составлять основу лечения боли после операции [11]. В связи с этим актуальным является проведение исследований в направлении поиска достоверных предикторов низкой эффективности НА и индивидуализации лечения боли у отдельных пациентов с учетом психологических и генетических факторов.

Выводы

1. После объемных хирургических вмешательств торакальная ЭА местными анестетиками обеспечивает адекватную послеоперационную аналгезию — у всех пациентов интенсивность боли в 1-е сутки после операции не превышала 4 баллов.

2. Системное применение НА с целью послеоперационной аналгезии обладает низкой эффективностью: у 51,3 % она была неадекватной, а 38,7 %

пациентов испытывали сильную боль, при этом наблюдается широкая индивидуальная вариабельность интенсивности боли после операции.

3. Необходимо проведение исследований в направлении поиска достоверных предикторов низкой эффективности НА и индивидуализации лечения боли у отдельных пациентов с учетом психологических и генетических факторов.

Список литературы

1. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures / H.J. Gerbershagen, S. Aduckathil, A.J. van Wijck [et al.] // *Anesthesiology*. — 2013. — Vol. 118, № 4. — P. 934-944.
2. Потапов А.Л. Обезболивание после объемных открытых абдоминальных операций — опиаты или эпидуральная аналгезия? / А.Л. Потапов, Ю.Ю. Кобеляцкий // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2011. — № 4. — С. 39-42.
3. The quality of pain management in German hospitals / C. Maier, N. Nestler, H. Richter [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2010. — Vol. 107, № 36. — P. 607-613.
4. Бояркіна Г.В. Інтенсивність болю після операції пов'язана з рівнем передопераційної тривоги і депресії / Г.В. Бояркіна, О.Л. Потапов // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2013. — № 2д. — С. 48-50.
5. Gerbershagen H.J., Dagtekin O., Rothe T. et al. Risk factors for acute and chronic postoperative pain in patients with benign and malignant renal disease after nephrectomy // *Eur. J. Pain*. — 2009. — Vol. 13, № 8. — P. 853-860.
6. The impact of CYP2D6 genetic polymorphisms on postoperative morphine consumption / K.A. Candiotti, Z. Yang, Y. Rodriguez [et al.] // *Pain Med*. — 2009. — Vol. 10, № 5. — P. 799-805.
7. Acute Pain Management: Scientific Evidence / [P.E. Macintyre, S.A. Schug, D.A. Scott et al.]. — 3rd ed. — Melbourne: ANZCA & FPM, 2010. — 491 p.
8. Walter C. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment / C. Walter, J. Lötsch // *Pain*. — 2009. — Vol. 146, № 3. — P. 270-275.
9. Way B.M. Is there a genetic contribution to cultural differences? Collectivism, individualism and genetic markers of social sensitivity / B.M. Way, M.D. Lieberman // *Soc. Cogn. Affect Neurosci.* — 2010. — Vol. 5, № 2–3. — P. 203-211.
10. Kambur O. Catechol-O-methyltransferase and pain / O. Kambur, P.T. Männistö // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 95. — P. 227-279.
11. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? // *Reg Anesth. Pain Med*. — 2012. — Vol. 37, № 3. — P. 310-317.

Получено 12.07.13 □

Потапов О.Л.

ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського», м. Сімферополь

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПАЦІЄНТІВ НА ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ МЕТОДІВ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ

Резюме. Проведена порівняльна оцінка ефективності різних методів післяопераційної аналгезії. Торакальна епідуральна аналгезія місцевими анестетиками забезпечує ефективне знеболювання після операції. Застосування наркотичних анагетиків у 51,3 % пацієнтів було неефективним (інтенсивність болю > 4 балів), при цьому 38,7 % пацієнтів відчували сильний біль (≥ 6 балів). Потрібний подальший пошук вірогідних предикторів низької ефективності наркотичних анагетиків з урахуванням психологічних і генетичних чинників.

Ключові слова: хірургія, біль, знеболювання.

Potapov A.L.

State Institution «Crimean State Medical University named after S.I. Georgiyevsky», Simferopol, Ukraine

COMPARATIVE EVALUATION OF INDIVIDUAL RESPONSE OF PATIENTS ON VARIOUS METHODS OF POSTOPERATIVE ANALGESIA

Summary. Comparative evaluation of effectiveness of different methods of postoperative analgesia has been conducted. The thoracic epidural analgesia with local anesthetics provides effective pain relief after the surgery. The use of narcotic analgesics in 51.3 % of patients was ineffective (pain intensity > 4 points), while 38.7 % of patients experienced severe pain (≥ 6 points). It is advisable to continue the search of reliable predictors of low narcotic analgesics efficiency taking into account psychological and genetic factors.

Key words: surgery, pain, analgesia.