

На правах рукописи

Винокурова Анна Анатольевна

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ВНУТРИРАНЕВАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ В  
КОМПЛЕКСЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ  
ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор **Руднов Владимир Александрович**

**Официальные оппоненты**

**Неймарк Михаил Израилевич** доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО

**Баялиева Айнагуль Жолдошевна** доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф.

**Ведущая организация**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «25» марта 2021 г. в 10:00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Д208.102.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н.Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также на сайте ВАК Минобрнауки России: [vak.minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
д.м.н., профессор



Руднов  
Владимир Александрович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (2015 г.) одним из наиболее распространенных хирургических вмешательств в мире является кесарево сечение (КС), при этом частота его выполнения продолжает возрастать. В нашей стране наблюдается ежегодный рост частоты КС примерно на 1% в год. Так, по данным Минздрава России, этот показатель составил в 1997 году 10,1%, в 2008 г. – 20,0%, 2018 г. – 30,1%<sup>1</sup>. Один из важных компонентов, обеспечивающих гладкое течение послеоперационного периода – достаточный уровень обезболивания, который в акушерском стационаре имеет еще и социальную значимость, так как позволяет обеспечить раннюю активизацию, возможность самообслуживания и ухода за ребенком, скорейшее начало грудного вскармливания [Borges N.C., Pereira L.V., de Moura L.A. и соавт., 2016]. Современная тенденция – это поиск наименее инвазивных и простых в исполнении методов, сопровождающихся минимумом побочных эффектов. В частности, продленная (< 24 часов) / длительная (> 24 часов) внутрираневого анальгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков, может быть хорошей альтернативой для той категории пациентов, которым нежелательно назначение высоких доз наркотических анальгетиков, а выполнение эпидуральной анестезии ограничено клинической ситуацией (т.е. противопоказано или технически невозможно). Методики введения местных анестетиков в рану широко используются уже не первый десяток лет и во многочисленных отчетах о клинической практике и научных работах демонстрируют свою безопасность и эффективность. Так в метаанализе, включающем 594 исследования за 1966–2006 годы было показано, что длительное введение растворов местных анестетиков через внутрираневого катетеры достоверно позволяет добиться сокращения продолжительности пребывания пациентов в стационаре, снижения потребления наркотических анальгетиков и, соответственно уменьшения количества опиоид-индуцированных побочных эффектов [Liu S.S., Richman J.M., Thirlby R.C., Wu C.L., 2006]. Однако, на сегодняшний день не существует единой унифицированной схемы проведения длительной внутрираневого анальгезии (ДВА). Выбор местного

---

<sup>1</sup> Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации. Статистические материалы: [сайт]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy>. – Текст : электронный.

анестетика и адъювантов, концентрации раствора, его объема и скорости введения определяется предпочтениями автора и ограничен только особенностью регистрации лекарственного препарата в конкретной стране. Так большинство исследователей используют ропивакаин в качестве препарата выбора, ввиду большей длительности сенсорного блока. Было показано, что использование ропивакаина ассоциировано с меньшей частотой развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы, он на 25 % менее токсичен, чем бупивакаин [Scott D.B., Lee A., Fagan D., Bowler G.M. и соавт., 1989; Knudsen K., 1997]. Что касается количества препарата, то некоторые исследователи предлагают рассчитывать объем раствора исходя из роста и/или массы тела пациента, предполагая с одной стороны различную площадь поверхности, которую необходимо ввести в контакт с местным анестетиком. С другой стороны, при использовании фиксированного объема и высокой концентрации раствора нельзя забывать о рисках системной токсичности, особенно у пациентов с дефицитом массы тела. P. H. Rosenberg и соавторы [Rosenberg P.H., Veering B.T., Urmev W.F., 2004] предположили, что рекомендуемые дозы местных анестетиков должны быть специфицированы для конкретной блокады и выбранной анатомической области, которая может быть представлена различными тканями. Предыдущие исследования показали, что именно васкуляризация тканей в зоне введения препарата является основной детерминантой системного всасывания местных анестетиков [Morris R. G., Karatassas A., Orfanos A., 1993]. Поскольку абсорбция анестетика брюшиной и раневой поверхностью происходит более интенсивно, чем соединительнотканными образованиями и из зоны неповрежденных тканей, то кажется некорректным заимствование схемы дозирования, рекомендованной для другого вида регионарных блокад. С позиции безопасности определить оптимальный режим введения препарата можно контролируя концентрацию анестетика в крови. Современными авторами подчеркивается необходимость дальнейших исследований фармакокинетики местных анестетиков при различных схемах и путях введения [Mitchell K.D., Smith C.T., Mechling C. и соавт, 2019; Vamigboye A.A., Hofmeyr G.J., 2009; Vamigboye A.A., Hofmeyr G.J., 2010; Patel S.D., Sharawi N., Sultan P., 2019]. Таким образом, актуальным является поиск оптимальных дозировок и режимов введения растворов местных анестетиков в рамках ограничений, установленных в нашей стране.

### **Цель исследования**

Улучшить качество обезболивания после операции кесарева сечения путем использования длительной внутрираневого анальгезии.

### **Задачи исследования:**

1. Провести сравнительную оценку различных методов и компонентов послеоперационного обезболивания.
2. Разработать схему длительного введения ропивакаина в послеоперационную рану.
3. Установить клиническую результативность применения выбранной схемы длительной внутрираневого анальгезии.
4. Выполнить контрольные замеры содержания ропивакаина в венозной крови для оценки системной абсорбции анестетика.
5. Разработать рекомендации по оптимизации схем послеоперационного обезболивания после операции кесарева сечения.

### **Научная новизна**

Научная новизна заключается в доказательстве достаточной эффективности и безопасности применения предложенной схемы длительной внутрираневого анальгезии, проводимой методом постоянной инфузии 0,2% раствора ропивакаина для купирования боли в течение первых 48 часов после операции кесарева сечения. Длительная внутрираневого анальгезия может быть ключевым компонентом в 7 комплексе мультимодальной послеоперационной анальгезии, обеспечивающим хорошие результаты облегчения послеоперационной боли. Впервые проведена динамическая оценка выраженности послеоперационного болевого синдрома при использовании длительной внутрираневого анальгезии ропивакаином 0,2 % в сравнении со стандартными схемами системной анальгезии после кесарева сечения. Проведена оценка системной абсорбции ропивакаина и подтверждена безопасность выбранной схемы путем определения концентрации ропивакаина в венозной крови.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Проведенное исследование позволяет оптимизировать схему послеоперационного обезболивания пациенток после кесарева сечения. Изучены и описаны технические особенности длительной внутрираневого анальгезии, возможные нежелательные эффекты, влияние на течение послеоперационного периода в сравнении с традиционной системной анальгезией. Разработанная схема внутрираневого инфузии ропивакаина выбранной концентрации и скорости введения позволяет снизить интенсивность болевого синдрома и улучшить качество послеоперационной анальгезии. Используемая методика ДВА позволяет минимизировать вероятность системного токсического действия местного анестетика. На основании доказательной базы разработан и внедрен в

практику эффективный и безопасный протокол послеоперационного обезбоживания в родильном доме.

### **Внедрение результатов клинического исследования в практику**

Разработан протокол обезбоживания пациенток после операции кесарева сечения и внедрен в практическую работу родильного дома на базе МАУЗ ГКБ №40 г. Екатеринбург.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в рамках наблюдательного, нерандомизированного, сравнительного клинического исследования, в которое включено 188 пациенток 8 перенесших плановую операцию кесарева сечения в условиях спинальной анестезии. Дизайн исследования включает субпопуляционный анализ четырех групп, критерий деления – схема послеоперационного обезбоживания. Для реализации поставленной цели и задач использованы общенаучные методы познания (наблюдение, анализ, синтез, описание) в сочетании с методами доказательной медицины (клинический, лабораторный, инструментальный, статистический). Теоретическую базу исследования составили работы российских и зарубежных авторов, посвященные вариантам использования местных анестетиков в комплексе послеоперационного обезбоживания в акушерстве. После сбора массива данных была проведена их статистическая обработка при помощи лицензированного программного обеспечения. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Традиционная схема системной анальгезии (НПВС + парацетамол) недостаточно эффективна для купирования послеоперационного болевого синдрома после кесарева сечения.

2. Длительная внутрираневого анальгезия ропивакаином 0,2% является эффективным и безопасным элементом в комплексе мультимодальной послеоперационной анальгезии.

3. Использование предложенной схемы длительной внутрираневого анальгезии позволяет снизить интенсивность послеоперационного болевого синдрома и потребность в наркотических анальгетиках.

4. Выбранный режим введения ропивакаина безопасен в отношении развития системных токсических реакций.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы обсуждены на следующих съездах и конференциях: Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР2019) – XVIII Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2019 г.); Третий Евразийский конгресс с международным участием «Инновации в

9 медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2019 г.); XII Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2019 г.); 11-я научно-практическая конференция «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2020. Европа-Азия» (онлайн, 2020 г.); Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020) – XIX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (онлайн, 2020 г.) По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 4 журнальные статьи, в том числе 3 – в научных журналах и изданиях, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

### **Личное участие автора**

Автором сформулирована идея диссертационной работы, цели и задачи исследования. Совместно с научным руководителем разработан дизайн и методологические аспекты. Самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по исследуемой проблеме, разработана схема послеоперационного обезболивания. Автором осуществлен набор клинического материала, анализ, структурирование, статистическая обработка и обобщение полученных данных. Сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором совместно с научным руководителем были подготовлены к публикации статьи и тезисы к докладам.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 88 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержащего 113 источников, из которых 27 отечественных и 86 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 18 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

**Объект исследования** – 188 пациенток, нуждающихся в послеоперационном обезболивании, которым в плановом порядке была выполнена операция кесарева сечения.

Работа выполнена на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Муниципальное автономное учреждение здравоохранения городская клиническая больница №40» (МАУЗ ГКБ №40) в период с 2018 по 2020 годы. Протокол исследования, с перечнем манипуляций и вводимых

лекарственных препаратов, в том числе НПВС, одобрен локальным этическим комитетом МАУЗ ГКБ №40, протокол № 3 от 09.08.2018 г.; протокол № 1/2019 от 25.01.2019 г. Исследование соответствует этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования и проведено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации<sup>2</sup>. От всех пациентов получено письменное, добровольное, информированное согласие на участие в исследовании, включающее перечень манипуляций и вводимых препаратов и их возможные побочные эффекты и осложнения.

Все участники были прооперированы в родильном доме на базе МАУЗ ГКБ №40, анестезиологическое обеспечение и наблюдение в ближайшем послеоперационном периоде осуществлялось в отделении анестезиологии и реанимации № 2, акушерском наблюдательном отделении №1. Комплекс периоперационных клинических, биохимических, гемостазиологических анализов выполнен в отделениях лабораторной диагностики МАУЗ ГКБ №40, послеоперационные токсикометрические исследования выполнялись на базе химико-токсикологической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница» (ГБУЗ СО «СОКПБ»).

**Конфликт интересов** – автор заявляет об отсутствии конфликта интересов при выполнении исследования. Работа реализована без спонсорской поддержки, автор не получал гонорары в процессе исследования и публикации результатов.

**Структура работы** – проспективное, нерандомизированное, сравнительное клиническое исследование.

В общую популяцию было включено 188 пациенток в соответствии со следующими **критериями включения**:

1. наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
2. плановая операция кесарева сечения в нижнем маточном сегменте с лапаротомией по Пфанненштилю;
3. наличие рубца на матке от предыдущей операции кесарева сечения;
4. возраст старше 18 лет.

**Критерии исключения:**

1. состояние здоровья, соответствующее классам III, IV, V по классификации Американского общества анестезиологов (ASA);

---

<sup>2</sup> World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 20. – P. 2191–2194.



2. заболевания и состояния, сопровождающиеся почечной и/или печеночной недостаточностью;

3. прием препаратов, ингибирующих цитохромы CYP1A2 или CYP3A4 (в т.ч. атазанавир, циметидин, ципрофлоксацин, эноксацин, флувоксамин, мексилетин, такрин, тиабендазол, зилеутон, интраконазол, кетоконазол, верапамил, тролеандомицин);

4. острые или хронические состояния, затрудняющие коммуникацию с медицинским персоналом (в том числе нарушения зрения, слуха, когнитивных функций);

5. непереносимость или аллергия на препараты местных анестетиков, НПВС, опиоидных анальгетиков;

6. острые или хронические заболевания, сопровождающихся воспалительным компонентом;

7. патологическое течение беременности (в том числе преэклампсия, гестационный сахарный диабет с инсулинотерапией, хориоамнионит, антенатальная гибель плода);

#### **Критерии досрочного выбывания:**

1. отказ пациента от участия в исследовании на любом из этапов;
2. нарушение схемы послеоперационного обезболивания;
3. изменение метода анестезии во время операции;
4. изменение хирургической тактики, интраоперационные осложнения (в том числе кровопотеря > 1000 мл, установка контрольных дренажей в брюшную полость).

В случаях досрочного выбывания сведения об участнике не использовались в последующем анализе.

**Длительность наблюдения** – от момента предоперационного осмотра анестезиологом до 48 часов после операции кесарева сечения.

#### **Формирование групп исследования:**

Группы пациенток сформированы в зависимости от получаемых схем послеоперационной анальгезии, соответствующих клиническим рекомендациям по ведению родильниц после абдоминального родоразрешения в РФ<sup>3</sup>, внутреннему

---

<sup>3</sup> Письмо Минздрава России от 06.05.2014 N 15-4/10/2-3190: <О направлении клинических рекомендаций "Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода"> (вместе с "Клиническими рекомендациями (протоколом лечения) ...", утв. Российским обществом акушеров-гинекологов). Доступ из справочно-правовой системы «КонсультантПлюс» [сайт]. – URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_320589/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320589/) (дата обращения 01.09.2018). – Текст : электронный.

протоколу МАУЗ ГКБ №40. Компоненты исследуемых схем послеоперационного обезболивания представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Схемы послеоперационного обезболивания в группах исследования

Группа пациентов			
1-я (К+П), n = 91	2-я (К+П+ДВА), n = 40	3-я (И+П), n = 31	4-я (И+П+ДВА), n = 26
Кеторолак 30 мг × 3р/сут в/м) + парацетамол 1000 мг × 4р/сут перорально	Кеторолак 30 мг × 3р/сут в/м) + парацетамол 1000 мг × 4р/сут + ДВА ропивакаинном 0,2% 48 ч	Ибупрофен 400 мг × 3р/сут перорально + парацетамол 1000 мг × 4р/сут перорально	Ибупрофен 400 мг × 3р/сут перорально + парацетамол 1000 мг × 4р/сут перорально + ДВА ропивакаинном 0,2% 48 ч

Примечание: К – кеторолак, П – парацетамол, И – ибупрофен, ДВА – длительная внутриранеая анальгезия, в/м – внутримышечно.

Опиоидные анальгетики (трамадол 100 мг в/м) применялись в режиме «rescue analgesia» для купирования прорывной боли (ЧРШ > 3 в покое, > 4 при движении, или более, с учетом пожелания пациентки и настороженности в отношении развития седации новорожденного, находящегося на грудном вскармливании)

### **Клиническая характеристика обследованных больных**

В общей популяции (n = 188) возраст пациенток составил 32 (30; 35) года, рост 1,65 (1,62; 1,70) м, масса тела 75 (70; 82) кг, индекс массы тела (ИМТ) 27 (25,7; 29,4) кг/м<sup>2</sup>, все величины представлены в виде Me (Q1; Q3).

Значимых отличий по возрасту, массе тела, росту не выявлено.

Срок гестации к моменту родоразрешения в общей популяции составил 39,6 ± 0,53 недели (M ± SD), основные показания для оперативного родоразрешения – сочетание рубца на матке от предыдущей операции кесарева сечения с отсутствием биологической готовности родовых путей, «незрелой» шейкой матки (84,6 %); неправильным членорасположением плода (10,1 %); нарушением маточно-плацентарных кровотоков (3,2 %); другим (2,1 %).

### **Методика анестезиологического обеспечения и послеоперационной анальгезии у пациентов исследуемых групп**

У пациенток всех групп операция кесарева сечения проводилась в условиях спинальной анестезии раствором гипербарического бупивакаина 0,5% – 2,0 мл (Маркаин Спинал Хэви Astra Zeneka, Швеция) на уровне L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> в положении пациентки лежа на боку. В конце операции через дополнительную апертуру на

расстоянии 3-5 см от края раны под апоневроз мышц передней брюшной стенки устанавливался 22 см мультиперфорированный катетер из набора для регионарной анестезии InfiltraLong (Pajunk GmbH Medizintechnologie, Германия). Катетер не подшивался лигатурами, фиксировался на коже клеевой повязкой.

Через 3 часа после выполнения спинальной анестезии вводилась нагрузочная доза 0,2% ропивакаина – 8,0 мл, (Fresenius Kabi Deutschland, GmbH, Германия, Fresenius Kabi Norge, AS, Норвегия). После чего подключался инфузионный насос (Mini Rhythmic Evolution, Micrel Medical Devices S.A., Греция), который был предварительно заполнен 192,0 мл 0,2% ропивакаина. Введение анестетика в рану проводилось методом постоянной инфузии со скоростью 4 мл/ч в течение 48 часов. После полной регрессии моторного блока, при удовлетворительных показателях гемодинамики, отсутствии признаков кровотечения, других осложнений и побочных эффектов начинали вертикализацию пациентки.

### **Критерии оценки**

С целью контроля за эффективностью и безопасностью анестезиологического обеспечения и результатов хирургического лечения оценивали следующие показатели:

1. Динамическое наблюдение и контроль витальных функций (уровень седации, оценка дыхания и гемодинамических параметров – среднего артериального давления (СрАД), сатурации (SpO<sub>2</sub>), частоты пульса) на всех этапах исследования. Уровень седации оценивался по шкале RASS (шкала возбуждения-седации Ричмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale).

2. Частота любых осложнений и нежелательных явлений на всех этапах исследования

3. Оценка выраженности болевого синдрома в контрольных точках

Субъективное восприятие боли в послеоперационном периоде оценивалась в покое и при движении с использованием числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ-11), где 0 - отсутствие боли, а 10 – наиболее сильная боль, какую только можно представить через 0, 4, 8, 24 и 48 часов после операции.

4. Количественный контроль концентрации ропивакаина в венозной крови и грудном молоке (молозиве) в контрольных точках

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка данных проводилась в среде «Statistica 13.0». (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6), а также программой EZR on R commander v. 1.38.

Для проверки нормальности распределения выборки использовались критерии Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова (Лиллифорса). Если хотя бы один из критериев отвергал нормальность распределения, выборку относили к

негауссовому распределению. В таких случаях, а также учитывая малый объем выборки, при анализе количественных данных меры среднего уровня представлялись в виде медианы, меры рассеяния – в виде 1-го и 3-го квартилей –  $Me (Q1; Q3)$ .

Для количественных переменных, которые не отвечали критериям нормального распределения, применяли непараметрические методы анализа. Для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни. Для субпопуляционного анализа, при сравнении трех и более групп применяли критерий Краскела-Уоллиса, в случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

При оценке статистической значимости различий между группами с категориальными переменными использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. При необходимости применяли множественные попарные сравнения с использованием метода Холма-Бонферрони для корректировки значений  $p$ .

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Уровень значимости  $p$ , при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами был принят  $\leq 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Оценка выраженности болевого синдрома**

При оценке выраженности болевого синдрома, как одного из основных критериев эффективности исследуемых схем послеоперационной анальгезии, не было выявлено статистически значимых различий в исходных значениях интенсивности боли по ЧРШ. В последующих контрольных точках в покое не было выявлено значимых различий за исключением тех, что были зафиксированы через 24 часа после операции (таблица 2).

Слабый эффект ДВА в покое и более высокая результативность при активизации пациенток, что объясняется тем, что эта методика не купирует висцеральный компонент боли. В то время как при движении пациентки повышенная афферентная импульсация из области раны из-за напряжения мышц передней брюшной стенки и натяжения травмированной кожи блокируется действием местного анестетика.

Таблица 2 – Оценки боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) в контрольных точках в покое

Время после операции	1-я группа (К+П), n = 91	2-я группа (К+П+ДВА), n = 40	3-я группа (И+П), n = 31	4-я группа (И+П+ДВА), n = 26	p
0 часов	0,7 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 4,0)	0,5 (0,0; 2,0)	0,431
4 часа	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (2,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)	3,5 (2,3; 5,8)	0,371
8 часов	4,0 (2,1; 6,0)	3,0 (2,0; 4,3)	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	0,426
24 часа	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,002
48 часов	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,101

Примечание: средние величины представлены в виде Me (Q1; Q3), p – значимость различий по ранговому дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса.

При последующем попарном сравнении видно, что выраженность болевого синдрома в покое через 24 часа в 3-й группе (И+П) была статистически значимо выше, чем в 1-й (К+П) и во 2-й (К+П+ДЛА), что говорит о наименьшей результативности схемы ибупрофен + парацетамол и объясняется более слабым анальгетическим эффектом ибупрофена в сравнении с кеторолаком (рисунок 1).

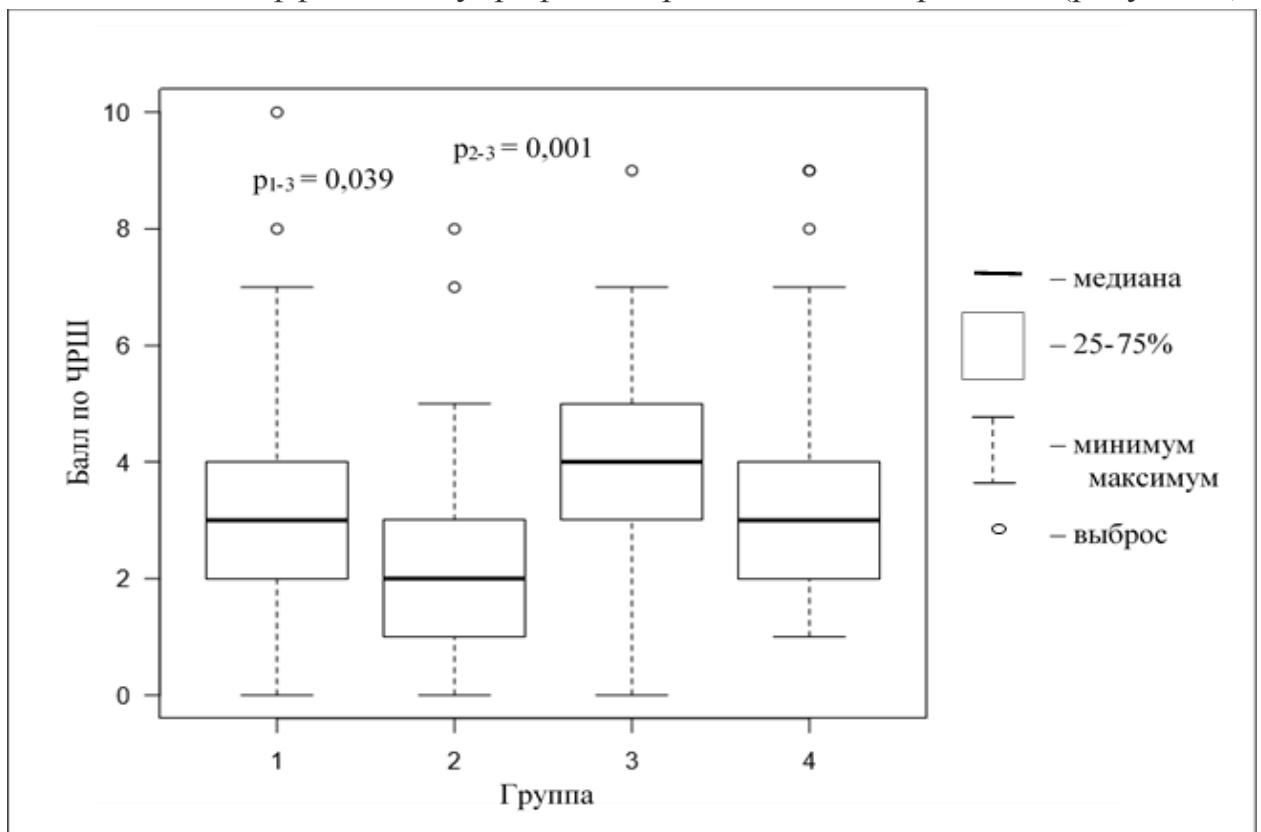


Рисунок 1 – выраженность болевого синдрома в покое через 24 часа,  $p < 0,05$

При анализе результатов оценок болевого синдрома при движении были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами во всех контрольных точках, за исключением 4 часов (таблица 3). Следует отметить, что через 4 часа после операции как в покое, так и при движении также не отмечается значимых отличий, что можно объяснить анальгетическим эффектом трамадола, который использовался исключительно при нахождении пациента в отделении реанимации (ОАР).

Таблица 3 – Оценки по ЧРШ в контрольных точках при движении

Время после операции	1-я группа (К+П), n = 91	2-я группа (К+П+ДВА), n = 40	3-я группа (И+П), n = 31	4-я группа (И+П+ДВА), n = 26	p
4 часа	6,0 (4,0; 7,4)	5,0 (4,0; 7,0)	6,5 (5,0; 7,0)	5,5 (4,0; 8,0)	0,274
8 часов	5,8 (4,0; 7,0)	5,0 (4,0; 6,5)	6,0 (5,0; 7,5)	6,0 (4,0; 7,0)	0,054
24 часа	5,0 (3,0; 6,0)	3,0 (3,0; 4,0)	6,0 (5,0; 7,0)	4,0 (3,0; 5,8)	< 0,001
48 часов	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,8; 3,3)	3,0 (2,5; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,011

Примечание: средние величины представлены в виде Ме (Q1; Q3), p – значимость различий по ранговому дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса.

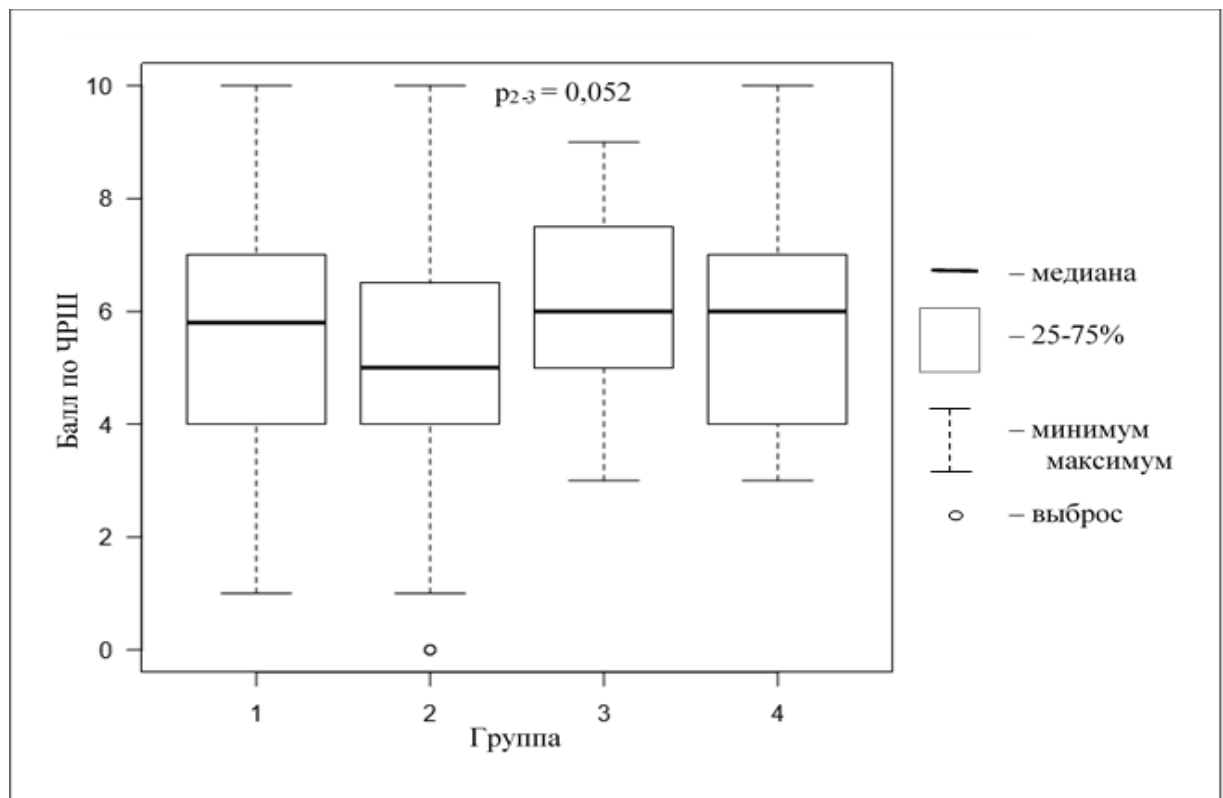


Рисунок 2 – выраженность болевого синдрома при движении через 8 часов, p = 0,05

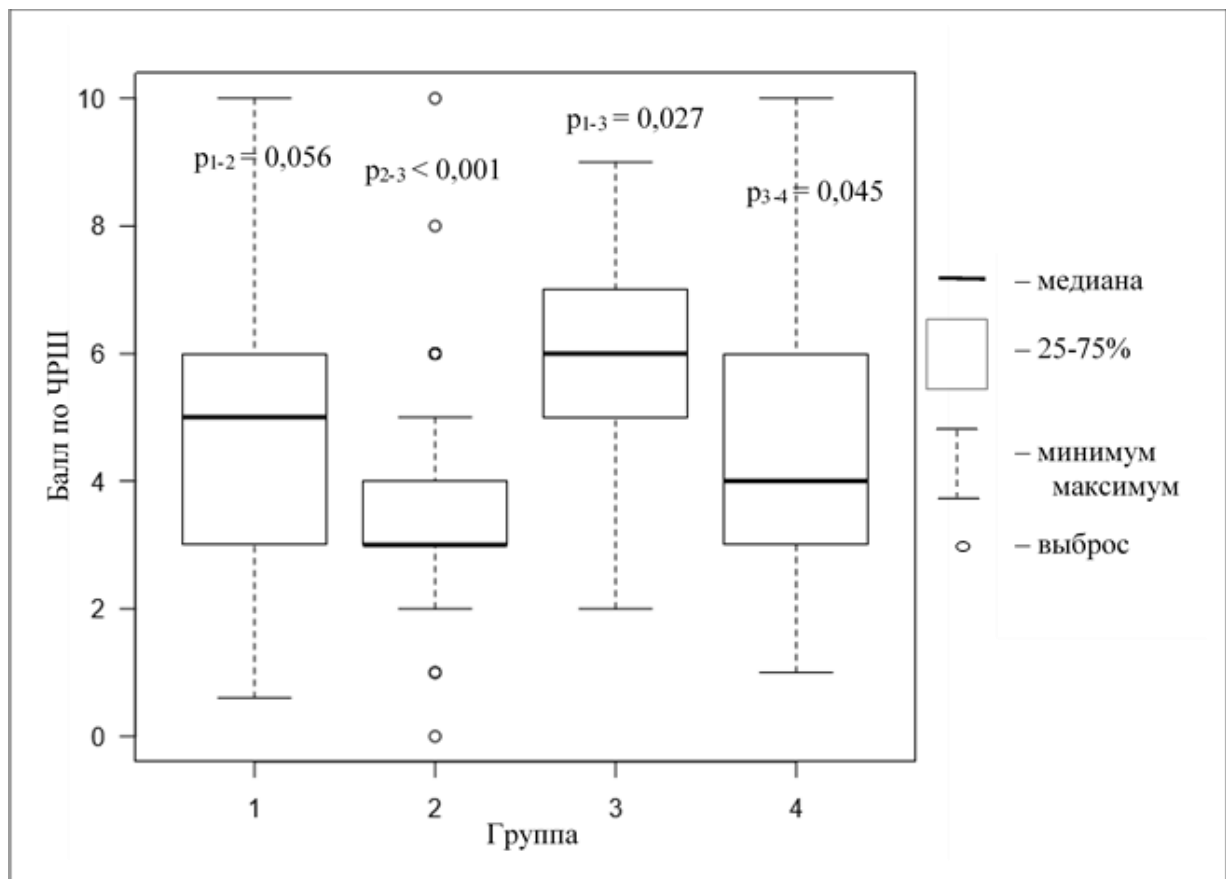


Рисунок 3 – выраженность болевого синдрома при движении через 24 часа,  $p < 0,001$

Наиболее показательные результаты были получены в контрольной точке 24 часа (рисунок 3). Комбинация ибупрофен + парацетамол проявила себя как наименее эффективная в отношении остальных исследуемых комбинаций с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$  во всех попарных сравнениях. Включение ДВА в схему послеоперационной анальгезии продемонстрировало хорошую клиническую эффективность и позволило снизить выраженность болевого синдрома в среднем на 2 балла по ЧРШ: в 1-й группе (К+П) Ме 5,0 (3,0; 6,0) в сравнении со 2-й (К+П+ДВА) Ме 3,0 (3,0; 4,0), хотя данное различие не отвечает высокому уровню достоверности ( $p_{1-2} = 0,056$ ). Различия между 3-й – Ме 6,0 (5,0; 7,0) и 4-й группами – Ме 4,0 (3,0; 5,8) клинически и статистически значимы ( $p_{3-4} = 0,045$ ).

Через 24 часа после операции можно отметить особенную эффективность и значимость дополнительной внутрираневого анальгезии, поскольку именно к этому моменту пациентки становятся наиболее «уязвимыми»: репаративные механизмы пока не полностью взяли контроль над повреждениями тканей и еще высока интенсивность болевой импульсации из зоны операционной травмы, эффекта только лишь ненаркотических анальгетиков зачастую недостаточно, а действие опиоидов, введенных в ОАР завершается. Именно поэтому столь актуальна методика ДВА, как дополнительного средства, повышающего эффективность

существующей схемы мультимодального обезболивания и подходящего для использования в профильных отделениях (не вызывающее седации и моторного блока).

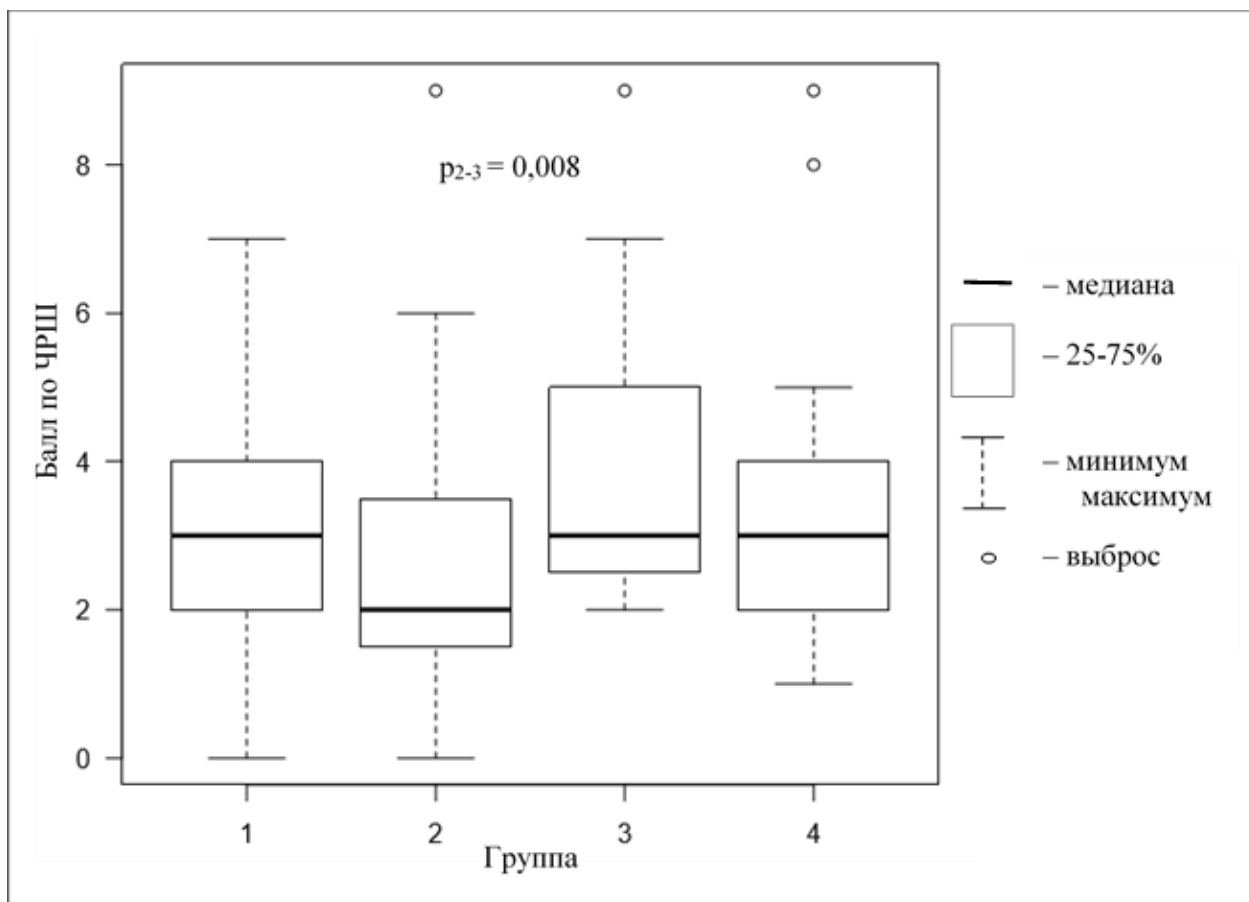


Рисунок 4 – выраженность болевого синдрома при движении через 48 часов,  $p < 0,05$

Во всех контрольных точках наиболее достоверны различия между 2 и 3 группами, что может говорить о недостаточном анальгетическом эффекте ибупрофена и хорошем синергизме ДВА с кеторолаком. Общая динамика изменения оценок болевого синдрома по ЧРШ представлена на рисунке 5.



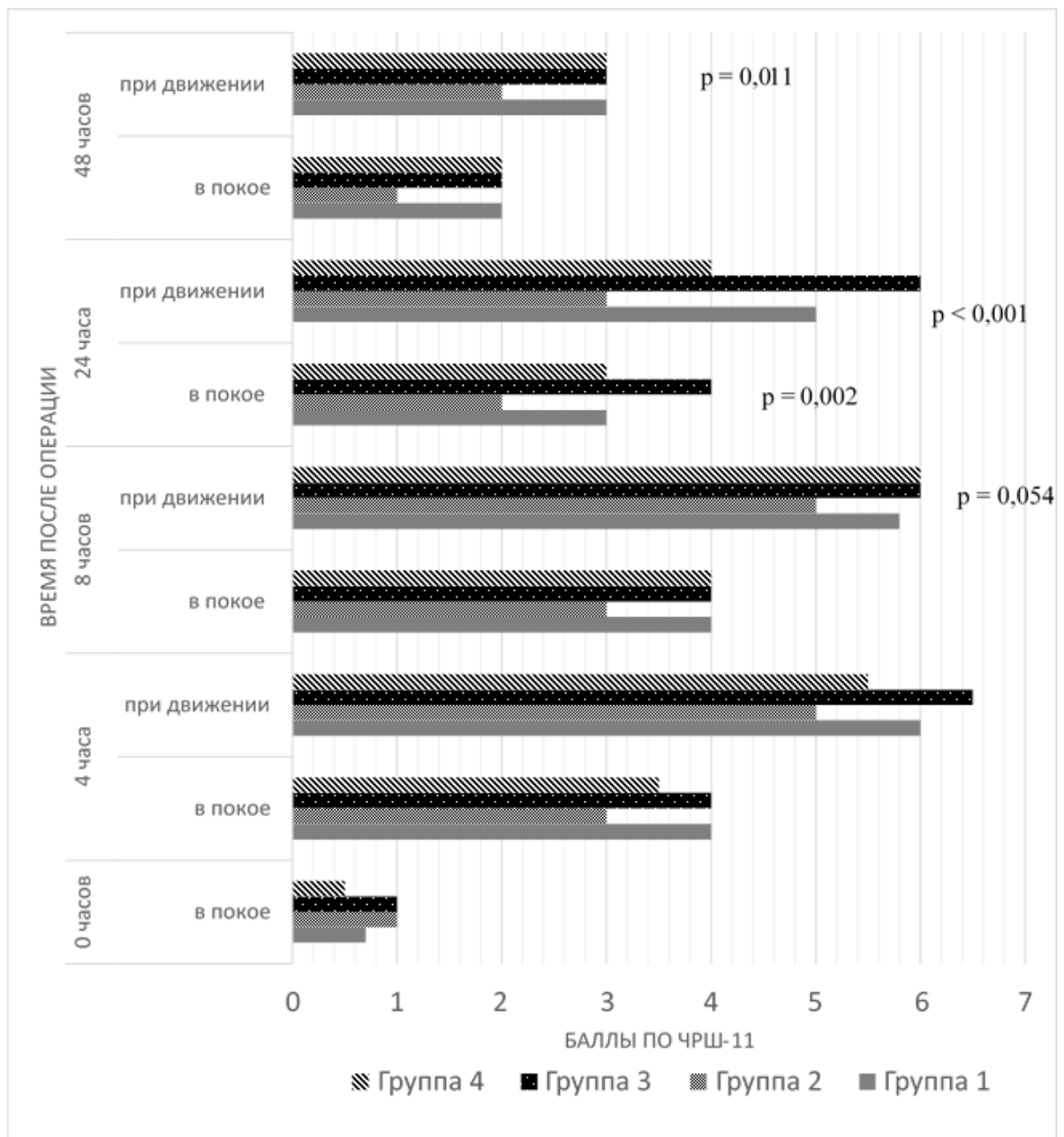


Рисунок 5 – Общая динамика оценки боли в группах, Ме

### Лабораторные показатели – токсикометрия венозной крови и молозива

С целью оценки системной абсорбции местного анестетика были произведены контрольные замеры концентрации общего (связанного с белками плазмы и несвязанного) ропивакаина венозной крови методом газовой хроматографии. Зафиксированные концентрации общего ропивакаина венозной крови виде Ме (Q1; Q3) через 30 мин = 0,016 (0,007; 0,022) мкг/мл, через 24 часа = 0,042 (0,036; 0,05) мкг/мл, через 48 часов = 0,052 (0,034; 0,075) мкг/мл. Столь низкие концентрации можно объяснить консервативной схемой введения препарата: низкая концентрация раствора, малая скорость. Также вместе с сукровичным

раневым отделяемым имела место утечка раствора, объем и значение которой сложно оценить.

Интересным фактом является то, что на сегодняшний момент не существует однозначного ответа на вопрос: какая концентрация местного анестетика в крови является токсичной. Большинство рекомендаций основано на экстраполяции результатов, полученных в экспериментах на животных, описаниях случаев, фармакокинетических данных и измерениях концентраций в крови. Одно из первых исследований по определению пороговых концентраций местных анестетиков было проведено в 1997 году под руководством Knudsen и соавт. [Knudsen K., 1997] на здоровых добровольцах путем введения им внутривенно 0,5% растворов ропивакаина и бупивакаина со скоростью 2 мл/мин до появления симптомов системной токсичности. Именно на значения, полученные в этом эксперименте опирается сегодня большинство исследователей, используя их как эталон. Для ропивакаина токсической была определена общая концентрация в венозной крови в 2,2 (0,5-3,2) мкг/мл (значения представлены в виде mean (min-max)).

Всем пациенткам, независимо от антропометрических показателей, вводилось одинаковое количество анестетика. Несмотря на то, что фактическая полученная доза (мг/кг) была различна, не было выявлено статистически достоверной корреляции между массой тела, ростом, ИМТ и концентрацией общего ропивакаина в венозной крови. Ввиду этого представляется возможным использование универсальной схемы введения анестетика для всех пациенток, независимо от весоростовых показателей, а индивидуальный подбор дозы путем предварительных подсчетов кажется нецелесообразным.

Помимо токсикометрии венозной крови была проведена выборочная оценка восьми образцов молозива. Зафиксированная концентрация общего ропивакаина в грудном молоке (молозиве)  $C_m = 0,006$  (0,004; 0,006) мкг/мл. Так же не было выявлено статистически достоверной корреляции между массой тела, ростом, ИМТ и концентрацией общего ропивакаина в молозиве.

К тому же необходимо учитывать, что в первые сутки жизни новорожденные получают крайне малое количество грудного молока (молозива), что объясняется с одной стороны становлением лактации у матери и с другой стороны низким аппетитом и несовершенством навыков сосания-глотания у ребенка [Dollberg S., Lahav S., Mimouni F.B., 2001]. Несмотря на небольшую выборку, включенную в анализ ропивакаина в молозиве, результаты представляют достаточный интерес, поскольку на сегодняшний день в специализированных базах данных представлены единичные исследования, посвященные экскреции местных анестетиков с грудным молоком [Ortega D., Vivian X., Loges A.M. и соавт., 1999;

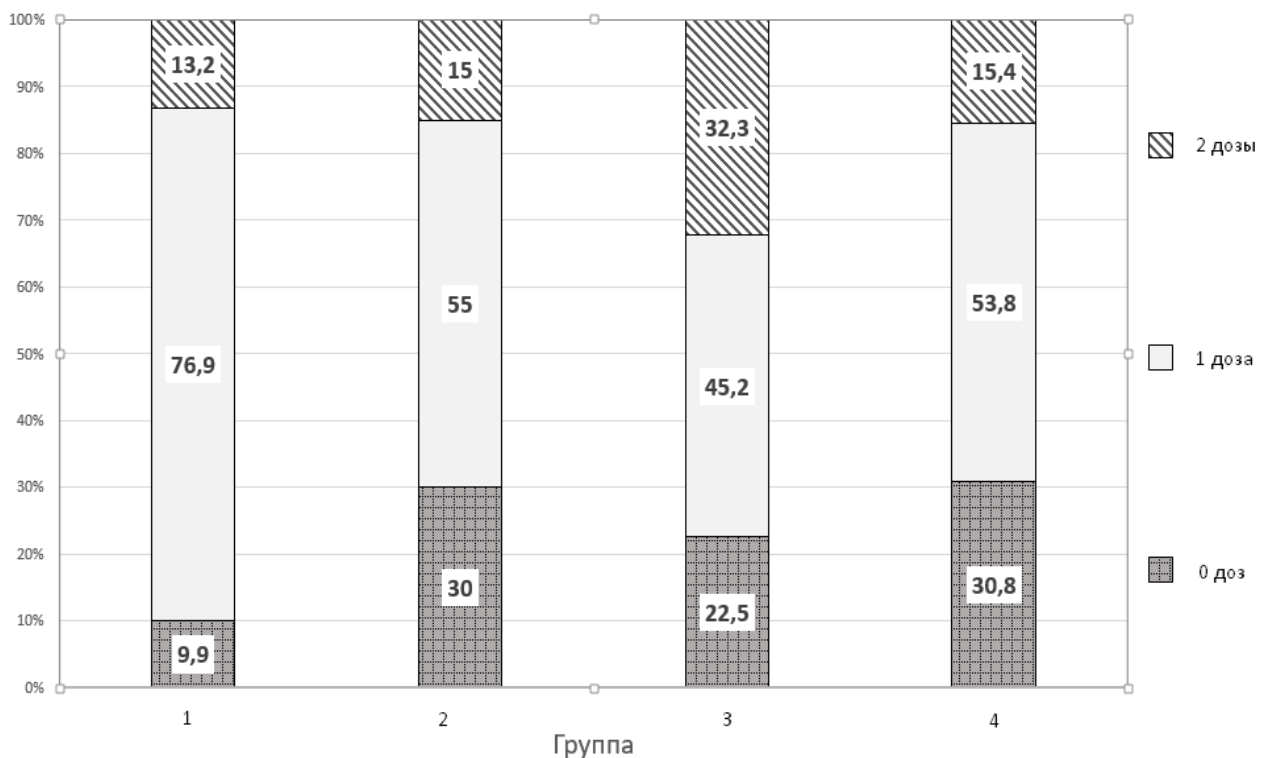
Matsota P.K., Markantonis S.L., Fousteri M.Z. и соавт., 2009]. Тем не менее, для более обоснованных выводов необходимы дополнительные исследования на большем массиве данных.

### Расход наркотических анальгетиков

При оценке потребления опиоидов, как одного из критериев эффективности послеоперационной анальгезии, были выявлены статистически значимые ( $p = 0,005$ ) различия между группами. При попарных сравнениях можно увидеть, что дополнение схемы внутрираневого анальгезией значительно снижает потребность в «rescue analgesia»: в 1-й группе (К+П) дополнительное введение трамадола потребовалось 91,9% пациенток, а во 2-й группе (К+П+ДВА) потребностей в дополнительном обезболивании наркотическими анальгетиками возникло в 70% случаев ( $p_{1-2} = 0,011$ ). В 3 группе двукратное введение трамадола потребовалось у 10 (32,3%), а в 4 группе – у 4 (15,4%) родильниц ( $p_{3-4} = 0,033$ ) (рисунок 6).

Снижение потребления опиоидных анальгетиков – одна из основных целей альтернативных методов анальгезии, а также косвенный метод оценки их эффективности. Однако необходимо помнить, что в акушерском стационаре достоверность этого показателя изначально скомпрометирована, так как искажения в реальную картину вносят опасения в отношении негативного влияния препаратов на новорожденного. Причем ограничения могут исходить как от персонала, так и от матери.

Рисунок 6 – Расход наркотических анальгетиков в группах



## **Клиническая оценка, характеристика осложнений и побочных эффектов**

При анализе основных неинвазивных показателей гемодинамики не было выявлено достоверных различий между группами, однако в контрольной точке 24 часа отмечается тенденция к более высоким СрАД и частоте пульса в 3 группе, но не достигнуты критерии статистической значимости ( $p = 0,072$  и  $p = 0,057$  соответственно). Случаев клинически значимой гипотонии/гипертензии не зафиксировано ни в одной из групп.

Частота возникновения послеоперационной тошноты и рвоты была статистически значимо выше в 3 и 4 группах ( $p_{3-1} = 0,024$ ,  $p_{3-2} = 0,027$ ), что можно объяснить более высоким расходом наркотических анальгетиков в этих группах.

При оценке глубины седации минимальные зафиксированные оценки соответствовали -1 баллу по шкале RASS, что говорит об отсутствии случаев избыточной седации во всех группах.

В течение всего времени проведения ДВА не было выявлено ни одного случая появления симптомов, связанных с системной токсичностью ропивакаина (в том числе: онемение губ и языка, нарушение слуха и зрения, дизартрия, одышка, головокружение, мышечные подергивания, ригидность мышц, металлический привкус во рту, приливы жара, нарушения сердечного ритма, изменение состояния сознания, эйфория или судороги). Технических сложностей при установке, использовании или удалении катетера не отмечалось. Аллергических и инфекционных осложнений также зарегистрировано не было.

## **ВЫВОДЫ**

1. Проведено сравнение четырех схем послеоперационного обезболивания, включающих системные парентеральные, пероральные препараты и длительное введение местных анестетиков в рану.

2. Получена доказательная база эффективности применения длительной внутрираневого анальгезии ропивакаином после кесарева сечения на основании снижения выраженности болевого синдрома по шкале ЧРШ-11 и потребления опиоидных анальгетиков.

3. Проведена оценка системной абсорбции анестетика при выбранной схеме введения ропивакаина, мониторинг клинических признаков системной токсической реакции и других осложнений.

4. Согласно полученным результатам, ДВА следует рассматривать как неотъемлемый компонент послеоперационного обезболивания у категорий пациентов, требующих минимальной системной фармакологической нагрузки – в частности роженицы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем категориям пациентов, у которых возможно развитие неудовлетворительного уровня послеоперационной анальгезии рекомендована интраоперационная установка внутрираневого катетера для дополнительной длительной анальгезии местными анестетиками.

2. Перед началом длительного введения местных анестетиков необходим тщательный сбор анамнеза и оценка соматического статуса с целью выявления возможных противопоказаний, а также лекарственных взаимодействий.

3. Для успешного применения методики ДВА необходимо использовать мультиперфорированный катетер для регионарной анестезии с длиной перфорированной части 22 см, инфузионный насос или эластомерную помпу способную поддерживать постоянную скорость введения 4 мл/ч.

4. Рекомендуемое положение катетера – под апоневрозом мышц передней брюшной стенки. Свободный конец катетера вывести на кожу через дополнительную апертуру на расстоянии 3-5 см от края раны, закрепить клеевой повязкой не подшивая.

5. Рекомендуемая схема введения анестетика: нагрузочная доза 0,2% раствор ропивакаина – 8,0 мл через 3 часа после выполнения спинальной анестезии, затем постоянная инфузия 192,0 мл 0,2% раствора ропивакаина со скоростью 4 мл/ч в течение 48 часов.

6. Во время проведения длительной внутрираневого анальгезии необходим контроль основных витальных функции, наблюдение за развитием признаков системного токсического действия местных анестетиков и неспецифических осложнений.

7. После окончания введения анестетика (48 часов или ранее) незамедлительно, до момента разрешения местной анальгезии, удалить катетер с соблюдением принципов асептики и антисептики, наложить стерильную сухую клеевую повязку.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Винокурова, А. А. Анальгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков / А. А. Винокурова, В. А. Руднов, С. Г. Дубровин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. Т. 16, №4. – С. 47–55.

2. Винокурова, А.А. Оценка эффективности и безопасности длительной анальгезии послеоперационной раны раствором ропивакаина после операции кесарева сечения / А. А. Винокурова, М. А. Гофенберг, С. Г. Дубровин, В. А. Руднов // Научное издание. XVIII Съезд Федерации Анестезиологов И Реаниматологов Форум Анестезиологов И Реаниматологов России (ФАРР-2019) Сборник тезисов – электронное издание СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье». – 2019. – 371 с

3. Винокурова, А. А. Проблемы современной послеоперационной анальгезии в акушерстве и пути их решения / А. А. Винокурова, С. Г. Дубровин, В. А. Руднов // Вестник акушерской анестезиологии. – 2020. – Т. 3, №29. – С. 19–24.

4. Экскреция ропивакаина с грудным молоком при проведении длительной анальгезии послеоперационной раны / А. А. Винокурова, М. А. Гофенберг, В. А. Багин [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2020. – Т. 14, №3. – С. 149–155.

5. Определение концентрации ропивакаина в венозной крови при проведении длительной анальгезии послеоперационной раны / А. А. Винокурова, М. А. Гофенберг, С. Г. Дубровин [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8, №4. – С. 555–565.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДВА	–	длительная внутриранеая анальгезия
ИМТ	–	индекс массы тела
И+П	–	группа послеоперационного обезболивания ибупрофеном и парацетамолом
И+П+ДВА	–	группа послеоперационного обезболивания ибупрофеном, парацетамолом и длительной внутриранеовой анальгезией
КС	–	кесарево сечение
К+П	–	группа послеоперационного обезболивания кеторолаком и парацетамолом

К+П+ДВА	– группа послеоперационного обезболивания – кеторолаком, парацетамолом и длительной внутриранево́й анальгезией
НПВС	– нестероидное противовоспалительное средство
ОАР	– отделение анестезиологии и реанимации
СрАД	– среднее артериальное давление
ЧРШ	– числовая рейтинговая шкала (NRS - Numerical Rating Scale)
ASA	– American Society of Anesthesiologists
RASS	– Richmond Agitation-Sedation Scale (шкала возбуждения-седации Ричмонда)
SpO <sub>2</sub>	– сатурация

Винокурова Анна Анатольевна

ДЛИТЕЛЬНАЯ ВНУТРИРАНЕВАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ В КОМПЛЕКСЕ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.01  
21 января 2021 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Подписано в печать 22.01.2021. Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0.  
Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.