

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Винокурова Анна Анатольевна

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

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Руднов Владимир Александрович

Екатеринбург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность	4
Цель исследования.....	6
Задачи исследования.....	6
Научная новизна.....	6
Теоретическая и практическая значимость.....	7
Внедрение результатов клинического исследования в практику	7
Методология и методы исследования	7
Положения, выносимые на защиту	8
Апробация результатов исследования.....	8
Личное участие автора	9
Объем и структура диссертации.....	9
ГЛАВА 1	10
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Патофизиологическая основа формирования послеоперационного болевого синдрома и подходы к его лечению.....	10
1.2 Современные методы и тенденции послеоперационного обезболивания в акушерстве	15
1.3 Длительная внутрираневая анальгезия. История, техника исполнения, область применения	21
1.4 Способы оценки эффективности и безопасности анальгезии.....	29
<i>Резюме</i>	35
ГЛАВА 2	37
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общие сведения	37
2.2 Дизайн исследования.....	38
2.3 Клиническая характеристика обследованных больных.....	40
2.4 Методика анестезиологического обеспечения и послеоперационной анальгезии у пациентов исследуемых групп.....	42

2.5 Критерии оценки.....	47
2.6 Статистическая обработка результатов исследования	49
ГЛАВА 3	51
РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИРАНЕВОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	51
3.1 Оценка выраженности болевого синдрома.....	51
3.2 Лабораторные показатели – токсикометрия венозной крови и молозива	59
3.3 Расход наркотических анальгетиков.....	64
3.4 Клиническая оценка, характеристика осложнений и побочных эффектов	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	69
ВЫВОДЫ.....	71
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	72
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	73
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	75

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

По данным ВОЗ (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% [7].

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 [84]. Современная тенденция – это поиск наименее инвазивных и простых в исполнении методов, сопровождающихся минимумом побочных эффектов. В частности, продленная (< 24 часов) / длительная (> 24 часов) внутриранеая 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 (МА) 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 внутриранеые катетеры достоверно позволяет добиться сокращения продолжительности

пребывания пациентов в стационаре, снижения потребления наркотических анальгетиков и, соответственно уменьшения количества опиоид-индуцированных побочных эффектов [57].

Однако, на сегодняшний день не существует единой унифицированной схемы проведения длительной внутрираневого анальгезии (ДВА). Выбор местного анестетика и адьювантов, 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 (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы (ССС), он на 25 % менее токсичен, чем бупивакаин [32, 42].

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. Р. Н. Rosenberg и соавторы [91] 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 [78]. Поскольку абсорбция анестетика брюшиной и раневой поверхностью происходит более интенсивно, чем соединительнотканями 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. Опубликованы исследования фармакокинетики ропивакаина при его внутривенной [32, 42], эпидуральной [103, 88] инфузии, а также при введении в поперечное пространство и влагалище прямой мышцы живота [102]. Показана безопасность использования ропивакаина для продленного орошения ран после мастэктомии [90]. Современными авторами подчеркивается необходимость дальнейших исследований фармакокинетики местных анестетиков при различных схемах и путях введения [30, 36, 37, 81].

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

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. Использованная методика ДВА позволяет минимизировать вероятность системного токсического действия местного анестетика.

На основании доказательной базы разработан и внедрен в практику эффективный и безопасный протокол послеоперационного обезболивания в родильном доме.

Внедрение результатов клинического исследования в практику

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

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках наблюдательного, нерандомизированного, сравнительного клинического исследования, в которое включено 188 пациенток

перенесших плановую операцию кесарева сечения в условиях спинальной анестезии. Дизайн исследования включает субпопуляционный анализ четырех групп, критерий деления – схема послеоперационного обезболивания. 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 обезболивания 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 (ФАРР-2019) – XVIII Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2019 г.); Третий Евразийский конгресс с международным участием «Инновации в

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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Патофизиологическая основа формирования послеоперационного болевого синдрома и подходы к его лечению

В процессе формирования послеоперационного болевого синдрома принято выделять 4 этапа: трансдукция, трансмиссия, модуляция и перцепция [14]. Рассмотрим каждый из этапов и возможные способы прервать патологическую цепочку для успешного купирования боли.

1) Трансдукция

На первом этапе происходит формирование первичного ноцицептивного импульса: повреждающее воздействие вызывает электрическую активацию свободных нервных окончаний афферентных аксонов.

Также при повреждении тканей под катализирующим действием циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2) начинается активный синтез метаболитов арахидоновой кислоты: циклические эндопероксиды, простагландины (PGE₂, PGF₂), простациклин, а также эйкозаноиды – тромбоксаны.

Увеличение концентрации провоспалительных медиаторов и токсичных кислородных радикалов в интерстициальной жидкости приводит к раздражению ноцицепторов и возникновению афферентной болевой импульсации. Важное значение в инициации периферических механизмов ноцицепции отводится полипептиду брадикинину, который может оказывать как прямое действие на ноцицепторы, так и опосредованное, через синтез в фибробластах, тучных клетках и макрофагах простагландинов E, которые в свою очередь, существенно усиливают гиперальгезию, повышая чувствительность сенсорных нервных окончаний к действию других медиаторов боли [8, 14]. Логичным будет утверждать, что предотвращение развития данного каскада – наиболее патогенетически

обоснованный подход к анальгезии, нежели борьба с уже развившейся болью. Сегодня прогрессивными клиниками признан перспективным направлением в патогенетической терапии болевых синдромов метод упреждающей (pre-emptive) анальгезии, основой которого является периоперационное использование НПВС.

НПВС ингибируют локальный синтез простагландинов в травмированной ткани, а также в спинном мозге, что лежит в основе их противовоспалительного и обезболивающего действия. Действие данных препаратов предотвращает возникновение болевых импульсов, а также препятствует их проведению и усилению. НПВС подавляют активность провоспалительных факторов, снижая агрегацию тромбоцитов, уменьшая проницаемость капилляров, стабилизируя лизосомальные мембраны, тормозя синтез или инактивируя медиаторы воспаления (простагландины, гистамин, брадикинин, лимфокины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные повреждающие факторы). Это проявляется выраженным снижением процессов вторичной альтерации и экссудации в поврежденных тканях, и в частности, в операционной ране. В отличие от анальгетиков центрального действия, чье действие рассматривается в большей степени как симптоматическое, НПВС в полной мере относятся к средствам патогенетического воздействия, и является основанием для обязательного их включения в схему лечения послеоперационной боли [8, 15].

Необходимо отметить, что местные анестетики также эффективны на этапе трансдукции за счет наличия у них локального противовоспалительного действия, их введение в рану способно не только снизить выраженность первичной, но вероятно и предотвращать развитие вторичной гиперальгезии [48].

2) Трансмиссия

На этом этапе ноцицептивные импульсы передаются по афферентным аксонам из зоны повреждения в спинной мозг. Для воздействия на данное звено необходимо помнить, что послеоперационная боль имеет в своем составе висцеральный и соматический компоненты.

Висцеральный компонент заключается в передаче патологической афферентной импульсации от внутренних органов по симпатическим волокнам к

задним рогам спинного мозга. Причинами ее возникновения являются резкое изменение давления в полном органе и растяжение его стенки, растяжение капсулы паренхиматозного органа, натяжение брыжейки или ишемические нарушения. Проводящими путями висцеральной болевой чувствительности при операциях на органах малого таза и брюшной полости являются парацервикальное, нижнее и верхнее подчревные сплетения [24].

Соматический компонент после кесарева сечения вызван непосредственной травматизацией тканей передней брюшной стенки при оперативном доступе. Париетальная брюшина, мышцы и кожа – основные источники ноцицептивной импульсации, проведение которой осуществляется по передним ветвям сегментарных спинальных нервов Th₇–L₁. Среди соматических нервов, иннервирующих соответствующие дерматомы передней брюшной стенки, выделяют: торакоабдоминальные (Th₇–Th₁₁), подреберный (Th₁₂), подвздошно-подчревный и подвздошно-паховый (L₁) нервы. Соматические нервы передней брюшной стенки лежат в межфасциальном клетчаточном пространстве между внутренней косой и поперечной мышцами живота, где и могут быть заблокированы действием местного анестетика [34].

С точки зрения патофизиологии боли, прерывание ноцицептивного входа из операционной раны как во время операции, так и после нее является обязательным условием адекватности послеоперационного обезболивания [16]. Местные анестетики, вводимые в послеоперационную рану или в пространства, содержащие соответствующие нервные сплетения, способны блокировать как париетальные, так и тканевые ноцицептивные афференты, что обуславливает мощный анальгетический эффект.

Наиболее изученные и применяемые в клинической практике на сегодняшний день периферические регионарные блокады, показавшие свою эффективность после операций на органах брюшной полости и малого таза: блокада влагалища прямой мышцы живота [3, 27], блокада поперечного пространства живота (БППЖ) или TAP-block (Transversus abdominis plane block)

[17, 19], блокада подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нервов – подвздошно-паховая/подвздошно-подчревная блокада (ПППБ) [24, 39, 104].

3) Модуляция

На этом этапе происходит подавление интернейронами-II пластины задних рогов спинного мозга высвобождения нейротрансмиттеров из ноцицептивных нейронов, то есть препятствие активации нейронов 2-го порядка.

Афферентные стимулы, поступающие в спинной мозг, модулируются тормозными механизмами. Тормозные влияния осуществляются через локальные тормозные интернейроны и нисходящие из супраспинальных структур тормозные пути. ГАМК-ергические и глицинергические интернейроны вовлечены в тоническое торможение ноцицептивного входа. В тормозной модуляции ноцицепции участвуют эндогенные опиоиды и норадренергические тормозные пути [14].

С активацией тормозных механизмов связаны механизмы действия ряда анальгетиков. Относительный баланс между тормозными и облегчающими влияниями варьирует в зависимости от типа и интенсивности стимула, а также времени, прошедшего с момента травмы. Серотонинергические и норадренергические пути в заднебоковых канатиках участвуют в реализации нисходящих тормозных эффектов, серотонинергические пути задействованы и в облегчающих эффектах. Таким образом, анальгезия может быть достигнута усилением торможения (опиоиды, антидепрессанты) и/или ограничением активирующей стимуляции (местные анестетики, кетамин). Так же предполагается наличие центрального механизма действия парацетамола, включающего: подавление активности циклооксигеназы 2 типа в ЦНС, с чем связана профилактика развития вторичной гипералгезии; подавление активности циклооксигеназы 3 типа, существование которой предполагается и которая, видимо, обладает селективной чувствительностью к парацетамолу; усиление активности нисходящих тормозных серотонинергических путей на этапе модуляции боли [8, 14].

4) Перцепция

Заключительное звено ноцицептивной системы. Передача ноцицептивной информации по проводящим путям из структур спинного мозга в средний мозг, передний мозг и кору головного мозга, где происходит формирование болевых ощущений, эмоциональной окраски, аффективных компонентов и поведенческих реакций. С точки зрения фармакодинамики опиоидные анальгетики являются агонистами или антагонистами различных видов опиоидных рецепторов ЦНС (μ , δ , κ). Препараты опиоидной группы активируют эндогенную антиноцицептивную систему (центральная анальгезия), однако не влияют на периферические и сегментарные неопиоидные механизмы ноцицепции и не предотвращают центральную сенситизацию и гиперальгезию [14].

В настоящее время не существует единственного идеального анальгетика. Понимание звеньев патогенеза послеоперационного болевого синдрома позволяет осуществлять его патогенетически обоснованное лечение на каждом из этапов. Именно на этом основан ведущий тренд сегодняшнего времени – концепция мультимодальной анальгезии, предусматривающей назначение пред-, интра- и послеоперационно двух и более препаратов и/или методов обезболивания, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватной анальгезии и минимизации побочных эффектов (рисунок 1).

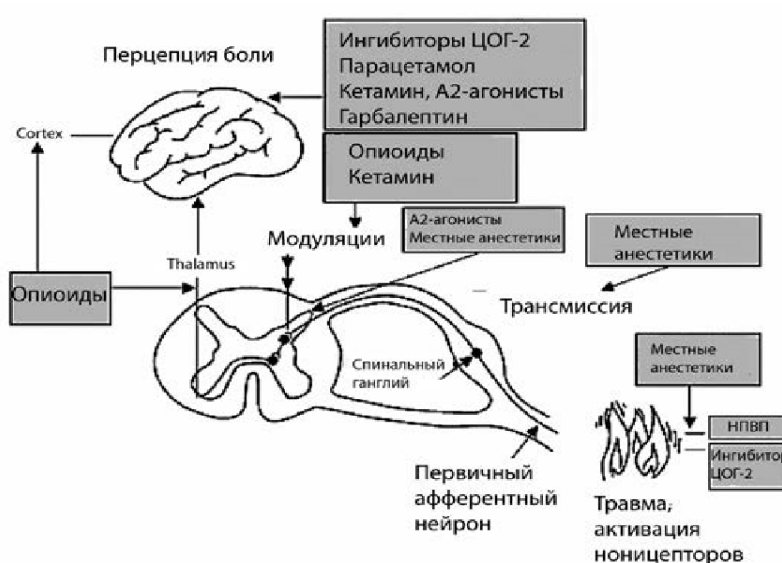


Рисунок 1 – Точки приложения лекарственных препаратов при мультимодальной анальгезии [9]

1.2 Современные методы и тенденции послеоперационного обезболивания в акушерстве

В 21 веке все большая доступность высокоточного медицинского оборудования, разнообразие фармпрепаратов, массовое промышленное производство одноразовых расходных материалов определяют широкий спектр методов интра- и послеоперационного обезболивания. Однако, не смотря на большое разнообразие, не все компоненты анестезиологической защиты могут быть использованы в акушерстве. С учетом данной специфики рассмотрим наиболее широко используемые методы.

1.1.1 Эпидуральная анестезия

Эпидуральная анестезия – «золотой стандарт» послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии, она является основным звеном концепции ERAS [47]. Важно, что не ограничено и ее использование при грудном вскармливании (ГВ), так как современные местные анестетики разрешены к использованию у беременных и кормящих женщин, а дополнительное назначение системных анальгетиков не требуется, либо сводится к минимуму.

Тем не менее, некоторые клинические ситуации исключают возможность использования ЭА, а в 20–30% случаев не удается достичь удовлетворительного результата ввиду технических проблем, таких как дислокация, окклюзия или перегиб катетера, утечка раствора, мозаичный или односторонний блок [76]. Недостатками также являются не только наличие стандартных для нейроаксиальных методик ограничений со стороны соматического статуса (в том числе гипокоагуляция, инфекция в области пункции, татуировка...), возможные трудности для исполнения у пациенток с ожирением, стоимость расходных материалов, но и тот факт, что постановка эпидурального катетера сама по себе

является дополнительной инвазивной манипуляцией, которая несет в себе потенциальные риски. Также необходимо помнить, что наличие эпидурального катетера может затягивать начало проведения медикаментозной тромбопрофилактики. Кроме того, необходимо дополнительное время для выполнения данной манипуляции, а также последующее наблюдение квалифицированного медперсонала (мониторинг витальных функций, глубины сенсорного и моторного блока, своевременное распознавание осложнений) [99]. По этим причинам эпидуральная анестезия не является оптимальным методом для использования рутинно при большом потоке пациенток.

1.1.2 Опиоиды

Учитывая интенсивность послеоперационного болевого синдрома после кесарева сечения, которое относится к операциям средней травматичности, оправдано назначение опиоидных анальгетиков, использование которых в свою очередь сопряжено с рядом широко известных побочных эффектов [13]: угнетение дыхания, избыточная седация, головокружение, возникновение послеоперационной тошноты и рвоты, кожного зуда, формирование опиоид-индуцированной гипералгезии и иммуносупрессии, наркотической зависимости. Также сообщается о нейротоксичности метаболитов промедола [25]. Наркотические анальгетики не вполне отвечают таким современным тенденциям, как концепция ERAS, мультимодальная безопиоидная анальгезия [13, 47, 58]. Применение высоких доз наркотических препаратов требует постоянного мониторинга витальных функций и глубины седации, а значит – нахождения пациента в палате реанимации или интенсивной терапии. Что касается рутинной практики, то в РФ существуют определенные организационные сложности при назначении наркотических препаратов, что создает дополнительную бумажную волокиту и нагрузку на персонал. В отношении ГВ – именно опиоиды в наибольшей степени проникают в грудное молоко [92]. Таким образом, сегодня существует тенденция к снижению использования наркотических анальгетиков за счет препаратов, обладающих опиоид-сберегающим эффектом и регионарных методик [63, 99].

1.1.3 НПВС и безопиоидная анальгезия

Долгое время назначение наркотических анальгетиков было практически безальтернативным. Однако, безопиоидная анальгезия – тренд современной анестезиологии [13]. В пользу комбинаций системных ненаркотических анальгетиков говорит простота назначения и выполнения, а также относительная безопасность их применения для матери и новорожденного [99].

В основе всех современных зарубежных протоколов ускоренного восстановления (ERAS) в акушерстве и российских клинических рекомендаций – комбинация НПВС и парацетамола [16, 20, 63]. НПВС – патогенетически обоснованное центрально звено в концепции мультимодальной анальгезии, которое позволяет достичь значительного опиоид-сберегающего эффекта, а также снижает риски хронизации болевого синдрома [8, 15].

1.1.4 Особенности назначения анальгетиков при грудном вскармливании

ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендуют в течение первого часа жизни новорожденного начинать грудное вскармливание [110], которое в Российской Федерации является противопоказанием для назначения большинства анальгетиков. Так же основные системные препараты и методики, обладающие опиоид-сберегающим эффектом, рекомендуемые для современной мультимодальной анальгезии: агонисты альфа2-адренорецепторов (клонидин, дексмедетомидин), габапентин, дексаметазон, внутривенное введение местных анестетиков, магния сульфат, а также НПВС не зарегистрированы в РФ для применения с целью послеоперационной анальгезии при ГВ [5]. Таким образом, эффективное современное обезболивание становится для таких пациенток недоступно. Наиболее «уязвимые» категории пациентов, которых в первую очередь касаются пробелы в юридическом регулировании назначения препаратов – дети, беременные и кормящие женщины. Поэтому на специалистов, работающих по профилям педиатрия, неонатология, акушерство и гинекология, ложится задача не только по непосредственной работе с больным, но и разрешение возникающих коллизий между современными клиническими рекомендациями, руководствами и инструкцией к зарегистрированному в РФ препарату. Понимается, что инертность

в отношении обновления инструкций объясняется тем, что производителю экономически не выгодно проводить исследования препарата во время лактации и проходить полную процедуру регистрации вещества как безопасного во время ГВ, а не реальными негативными последствиями для новорожденного [11]. Не смотря на то, что все анестетики и анальгетики проникают в грудное молоко, их концентрация очень низка и клинически незначима [31, 96]. В отношении практически всех современных препаратов, используемых в периоперационном периоде нет подтверждения их негативного влияния на организм новорожденного [62]. Накопленная общемировая практика показывает, что парацетамол, ибупрофен, кеторолак, широко используемые в послеродовом периоде и в период лактации, не продемонстрировали негативного влияния на новорожденных, безопасны при ГВ [31, 62].

Существующий на сегодняшний день мировой опыт, рекомендации уважаемых акушерских и анестезиологических сообществ западной Европы и Америки (в том числе ASA – Американское общество анестезиологов [96], Department of Anesthesiology, Stanford University School of Medicine – Медицинская школа Стэнфордского университета [99], Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – Британский Королевский колледж акушеров и гинекологов, Obstetric Anaesthetists' Association – Британская Ассоциация Акушерских анестезиологов, Royal College of Anaesthetists – Британский Королевский колледж анестезиологов [62], The Academy of Breastfeeding Medicine – международная ассоциация Академия Медицины Грудного Вскармливания [31]) и мнения экспертов полностью поддерживают мультимодальный подход к обезболиванию после кесарева сечения, имеющий в своей основе сочетание регионарных методов анестезии, НПВС и парацетамола. Поддерживается немедленное начало грудного вскармливания в том числе после оперативного родоразрешения и на фоне приема всех современных анальгетиков [62, 96]. У пациенток, проводящих ГВ необходимо обеспечение достаточного уровня анальгезии в том числе и за счет опиоидных анальгетиков, назначаемых в минимально необходимых дозировках на короткий период времени [67, 108].

Рекомендации Американской ассоциации анестезиологов (ASA) 2019 года говорят о том, что боль препятствует успешному проведению ГВ, и женщины не должны избегать приема послеоперационных анальгетиков, когда в них есть потребность. Пациенткам рекомендуется начинать (и возобновлять после любых хирургических вмешательств) грудное вскармливание как можно раньше, не рекомендуется сцеживание и утилизация грудного молока, так как концентрация анальгетиков и анестетиков в нем крайне низкая [96]. Полностью разделяют такой подход и в Великобритании. Основанные на широком литературном обзоре (включающем специализированные базы данных, в том числе UK Drugs in Lactation Advisory Service (UKDILAS) [107], Drugs and Lactation Database [53], Hale [66], и рекомендации ВОЗ [110]), Национальные рекомендации Ассоциации анестезиологов Великобритании содержат почти идентичные формулировки: после хирургических операций, анестезии или седации следует возобновлять ГВ в обычном режиме, не нужно сцеживать или утилизировать первые порции молока, так как анестетики и неопиоидные анальгетики проникают в грудное молоко в очень небольшом количестве [62].

Российские клинические рекомендации [1, 20] также идут в ногу со временем: в качестве послеоперационной анальгезии рекомендуется использование комбинации парацетамола, НПВС, регионарных блокад и наркотических анальгетиков в зависимости от выраженности болевого синдрома. Однако, до 2021–2022 года клинические рекомендации не обладают статусом нормативных документов [22] и носят рекомендательный характер, в отличие от официальных инструкций к препарату. Данная коллизия ограничивает использование НПВС в акушерской практике рамками научных исследований и препятствует внедрению в широкую практику эффективных и безопасных схем послеоперационного обезболивания. Озвученная проблема хорошо известна анестезиологам, практикующим в акушерстве и не раз затрагивалась в рамках дискуссий и публикаций [4, 6] Ассоциации Акушерских Анестезиологов России и требует скорейшего решения на законодательном уровне.

1.1.5 Регионарные блокады и введение местных анестетиков в рану

Регионарные методы сегодня набирают все большую популярность, возможно в том числе со все большей доступностью ультразвуковой навигации. К тому же препараты местных анестетиков не вызывают побочных эффектов системных препаратов и их возможно применять при ГВ [92, 99].

Для устранения соматического компонента послеоперационной боли можно использовать различные методики введения МА в брюшную стенку: блокада подвздошно-паховых и подвздошно-подчревных нервов, блокада влагалища прямой мышцы живота, блокада поперечного пространства живота (ТАР-блок). Многие авторы демонстрируют хорошие результаты при выполнении блокады поперечного пространства живота и предлагают более широко использовать ее в акушерской практике [2, 21]. Преимуществами регионарных блокад является снижение опиоидной и в целом фармакологической нагрузки, однако полностью отказаться от системных анальгетиков не представляется возможным, так как данные регионарные методы обеспечивают анальгезию передней брюшной стенки, но неэффективны в отношении висцеральной боли. Так же блокады нервов не получили широкого применения, вероятно потому, что они характеризуются высокой частотой неудач, по некоторым данным, до 60 % [9], по сравнению с минимальным количеством (1%) технических неудач при использовании ДВА [57]. К тому же сама процедура выполнения блокады является отдельной дополнительной инвазивной манипуляцией, а ошибка при проведении иглы может обернуться тяжелыми осложнениями вплоть до риска перфорации кишечника или пункции крупных кровеносных сосудов. В этом отношении очевидны преимущества введения местных анестетиков в рану – инъекция препарата во время операции и постановка катетера для продленной инфузии осуществляется под контролем глаза, таким образом, есть точное представление о положении катетера. В этом случае нет необходимости в дополнительных инвазивных процедурах. Так же в пользу внутрираневого введения местных анестетиков говорит быстрота выполнения методики. Катетеризация необходимого пространства по сравнению с однократной инфильтрацией позволяет избежать рисков, связанных с системной токсичностью МА, так как отсутствует

необходимость одномоментного введения высоких доз препарата. Основным ограничением к широкому использованию, вероятно, является стоимость расходных материалов [36].

1.3 Длительная внутриранеая анальгезия. История, техника исполнения, область применения

1.2.1 Зарождение методики

Альфред Айнхорн в 1904 году синтезировал и запатентовал прокаин, ставший широко известным под торговым названием «новокаин». Началось активное его применение в клинической практике, изучались самые различные способы и пути введения в организм человека. W. Capelle в 1935 году впервые описал методику инфузии местного анестетика в рану при помощи специального ирригационного аппарата, состоящего из нескольких длинных, тонких изогнутых игл, прикрепленных к тубе [41]. Еще позднее в 1950 В. Blades и W.B. Ford продемонстрировали метод, позволяющий снизить потребность в опиоидах, использовав тонкий катетер, который устанавливали в торакотомическую рану перед ее ушиванием [40].

Затем на протяжении всего 20-го века методика введения местных анестетиков в рану получила широкое распространение и во многих исследованиях была признана безопасной и эффективной. Крупный метаанализ, включающий 594 исследования за 1966–2006 годы с участием 2141 пациентов различного хирургического профиля (включая общую, кардиоторакальную хирургию, ортопедию, гинекологию и урологию) подтвердил, что использование имплантированных в послеоперационную рану катетеров для длительной инфузии местного анестетика уменьшает расход наркотических анальгетиков и снижает количество опиоид-индуцированных побочных эффектов, повышает уровень анальгезии и удовлетворенности пациентов, а также сокращает продолжительность

пребывания в стационаре [57]. Позднее появились и крупные обзоры и метаанализы, посвященные применению ДВА именно в акушерстве [33, 37, 58, 57].

Необходимо отметить, что часто представляется затруднительным провести крупный метаанализ, ввиду того, что авторы используют различную методологию своих исследований, недостаточно полно описывают технику постановки и месторасположение катетера, не всегда представлена полная схема интра- и послеоперационной анальгезии. Часто имеет место высокая гетерогенность основных характеристик пациентов, включенных в исследования. Не все исследователи представляют результаты, позволяющие оценить потребление опиоидов, частоту побочных эффектов, общую удовлетворенность пациентов.

Тем не менее, за последние 15 лет было проведено несколько крупных метаанализов [29, 33, 57, 73], результаты которых имеют общий тренд в виде снижения интенсивности болевого синдрома и потребления наркотических анальгетиков при использовании ДВА.

1.2.2 Применение в различных областях хирургии

В абдоминальной хирургии интерес представляет сравнение эффективности длительной внутрираневого анальгезии с «золотым стандартом» – эпидуральной анестезией. В метаанализе 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 505 пациентов, было показано, что применение методик длительного введения местных анестетиков в рану позволяет достичь такого же высокого уровня анальгезии, как и при проведении ЭА. В обеих группах не было различий в оценке боли в покое и при движении в первые 24 часа послеоперационного периода, однако было зафиксировано меньше случаев задержки мочеиспускания у пациентов, получавших локальную анальгезию [46].

Хорошую эффективность показала инфильтрация раны местным анестетиком в комбинации с блокадой поперечного пространства живота при лапароскопических колоректальных операциях. Снижение потребности в опиоидах ($p = 0,009$), улучшенные показатели восстановления функции кишечника ($p = 0,005$), мочеиспускания ($p = 0,003$), предотвращение послеоперационной тошноты ($p = 0,002$) и возможность раннего начала перорального питания

($p = 0,027$) позволяют рекомендовать данную комбинацию для использования в рамках протоколов ERAS [74]. Дополнительное преимущество ДВА также заключается в том, что инфузия местных анестетиков через катетеры, установленные предбрюшинно, снижает частоту послеоперационной диафрагмальной дисфункции [79].

Использование локальной анальгезии в онкомамологии не столь эффективно, как в других областях хирургии и имеет мало конкурентных преимуществ по сравнению с традиционной системной анальгезией, поскольку сами по себе операции на молочной железе не являются высокотравматичными, и послеоперационный болевой синдром чаще всего легко или умеренно выражен, а потребность в наркотических анальгетиках невысокая. Опубликованный в 2015 году метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1150 пациенток по использованию локальной анестезии бупивакаином или ропивакаином в хирургии рака груди подтвердил слабую эффективность ДВА в этой области. Между экспериментальной и контрольной группами не было зафиксировано различий в оценке боли через 1, 12 и 24 часа после операции. Кроме того, не было значимых различий в потреблении анальгетиков. Ни в одном из исследований не было отмечено ни одного серьезного осложнения, связанного с фармпрепаратами [56].

В плане обеспечения адекватного контроля боли в послеоперационном периоде особую категорию представляют пациенты с уже имеющимся хроническим болевым синдромом, что характерно в частности для различных заболеваний позвоночника и крупных суставов. Исследователями из Екатеринбурга было показано, что у данной группы пациентов адресная доставка местного анестетика в послеоперационную рану является эффективным методом обезболивания, а также статистически значимо облегчает достижение психоэмоционального комфорта больного. Было показано, что однократная инфильтрация краев послеоперационной раны 0,5% раствором ропивакаина (20,0 мл) в конце операции статистически значимо снижала потребность в парентеральном введении тримеперидина в 2 раза ($p = 0,05$) по сравнению с

контрольной группой. Дополнение стандартной схемы мультимодального обезбоживания постоянной инфильтрацией послеоперационной раны раствором ропивакаина 0,5% через U-образный перфорированный катетер статистически значительно улучшило качество обезбоживания в 1-е сутки и сопровождалось снижением необходимости во введении тримеперидина, а также уменьшило показатели по госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии HADS. Кроме того, было установлено, что повышение адекватности обезбоживания на фоне применения продленной инфильтрационной анальгезии послеоперационной раны в течение первых суток после хирургического вмешательства сопровождается снижением уровня провоспалительного цитокина IL-6 в крови и увеличением концентрации противовоспалительного медиатора рецепторного антагониста IL-1 [10].

Также в итальянском двойном слепом рандомизированном исследовании 2018 года с участием 96 пациентов отмечается, что дополнительная инфильтрация раны местными анестетиками позволяет улучшить качество обезбоживания и создать хорошие условия для послеоперационной реабилитации пациентов, которым была проведено эндопротезирование тазобедренного сустава. Посредством электронной помпы через мультиперфорированный катетер к суставу подавался раствор левобупивакаина 0,2% – 300,0 мл (физиологический раствор хлорида натрия в контрольной группе). Оценки по шкале боли и потребность в анальгетиках были значимо ниже в исследуемой группе [50].

Возвращаясь к акушерству, необходимо отметить, что именно в этой области использование местных анестетиков как нельзя актуально. Исследователи выделяют определенную нишу, в которой использование местных анестетиков дает наибольшие преимущества: ситуации, когда стандартная мультимодальная недостаточно эффективна, либо невозможно использование нейроаксиальных опиоидов (что пока актуально для РФ) [30, 99].

Использованию ДВА в акушерстве был посвящен метаанализ 2016 года, который включал 21 рандомизированное контролируемое исследование (в 11 из них применяли продленную инфузию и в 10 – однократную инфильтрацию). ДВА

статистически значимо снижала потребление опиоидов в первые 24 часа после операции (СР – 9,69 мг в пересчете на эквивалент морфина, 95% ДИ от -14,85 до -4,52). Однако авторам не удалось выявить влияния ДВА на продолжительность госпитализации (СР – 0,05 дней; 95% ДИ от -0,10 до 0,01), и не было выявлено статистически значимого снижения частоты тошноты, рвоты, кожного зуда [33].

1.2.3 Техническое исполнение

Выбор анестетика.

На сегодняшний день для центральных и регионарных блокад в клинической практике наиболее часто используются следующие местные анестетики длительного действия: бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин. Выбор того или иного анестетика будет основываться на нюансах профиля безопасности и необходимой эффективности [80].

Ропивакаин сравним по анальгетической силе с бупивакаином, однако обладает более предпочтительным профилем безопасности [64]. Он ассоциирован со слабой выраженностью нежелательных симптомов со стороны ЦНС и меньшей кардио- и миотоксичностью. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что испытуемыми внутривенное введение ропивакаина переносилось легче, а максимально переносимая доза до появления симптомов системной токсичности была до 25% выше, чем бупивакаина [32, 42]. Дополнительным преимуществом ропивакаина является его собственная вазоконстрикторная активность, благодаря наличию которой отсутствует необходимость в использовании адреналина в качестве адъюванта [51]. Интересным направлением для дальнейших исследований является оценка экскреции ропивакаина с грудным молоком, так как на сегодня «Не изучалось выделение ропивакаина или его метаболитов с грудным молоком. Исходя из экспериментальных данных, доза препарата, получаемого новорожденным, предположительно составляет 4% от дозы, введенной матери» – из инструкции к препарату «Наропин» производителя Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия [5].

Бупивакаин, тем временем, продемонстрировал в экспериментах на животных хондротоксический эффект [43]. Миотоксический эффект также доказан

и хорошо воспроизводим *in vitro*, однако описано всего несколько случаев клинически значимой миопатии и мионекроза после продленных периферических блокад и инфильтраций ран [12, 113].

Адьюванты. Одним из наиболее широко используемых адьювантов является адреналин, который увеличивает продолжительность действия местных анестетиков, что с успехом используется в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, где практикуется однократное введение анестетика. К тому же за счет вазоконстрикторного эффекта адреналина удается снизить кровоточивость хорошо васкуляризированных тканей. Адреналин, однако, не оказывает влияния на время начала и продолжительности действия ропивакаина [51].

Другая группа препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в качестве адьювантов – это альфа-2-адреномиметики, в частности клонидин и дексмедетомидин. Они хорошо потенцируют действие местных анестетиков и не влияют на заживление раны [54]. В сравнении с растворами чистых анестетиков, добавление дексмедетомидина в качестве адьюванта более, чем на 70% снижает потребность в опиоидах [100]. По своей способности снижать потребность в дополнительной анальгезии наркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами дексмедетомидин уступает кетамину, но превосходит трамадол [55, 77]. В современных исследованиях он подтверждает свою эффективность и безопасность при операциях самого широкого профиля в том числе акушерско-гинекологических [45, 55, 95, 100]. Не сообщается о зарегистрированных побочных реакциях при применении дексмедетомидина после операции кесарева сечения [45].

Также известно, что хорошим синергизмом с местными анестетиками обладают растворы глюкокортикостероидов, которые помимо своего антиэметического действия способны увеличивать продолжительность анальгетического эффекта МА [83, 101].

В обзор А.А. Vanigboye включено несколько небольших исследований, касающихся эффективности адьювантов местных анестетиков при использовании ДВА после операции кесарева сечения. Так, комбинация местных анестетиков с

НПВС снижала потребление морфина (СР -7,40 мг; 95% ДИ от -9,58 до -5,22), а преимуществ от добавления к раствору МА опиоидов или кетамина выявлено не было [37].

Несмотря на доказанную клиническую эффективность перечисленных групп препаратов, при выборе компонентов для ДВА следует обратить внимание на особенности регистрации потенциальных адъювантов. Так, раствор кетамина зарегистрирован в РФ только для внутривенного и внутримышечного введения. В инструкции по применению дексмететомидина не указано на другие пути введения, кроме внутривенного. Клонидин также разрешено вводить только внутривенно. Дексаметазон же разрешен для внутривенного, внутримышечного и локального использования. [5].

Выбор катетера и его местоположение. Крайне мало исследований, доказывающих преимущество какого-либо определенного вида катетеров. Мультиперфорированные катетеры кажутся более предпочтительными для обезболивания больших лапаротомных ран [97]. Более важным является способность инфузионного насоса или помпы создавать достаточно высокое давление, необходимое для подачи анестетика через максимальное количество отверстий. Также при низкой скорости инфузии не исключена вероятность того, что анестетик будет изливаться преимущественно из проксимальных отверстий катетера, что ведет к снижению анальгетического эффекта и неудовлетворительным результатам применения методики [75, 109].

Ключевое значение для успешного послеоперационного обезболивания методом ДВА имеет положение катетера. По мнению большинства авторов, только катетеры, установленные под апоневрозом или предбрюшинно, оказывают положительный клинический эффект [29, 87, 90]. В метаанализе Adesope 2016 года было показано, что расположение катетера под апоневрозом, а не над ним, влечет за собой статистически значимую разницу в оценке боли в покое ($p < 0,0001$) и при движении ($p = 0,03$) [33]. В другом метаанализе 2019 года, охватывающем 2283 исследования (29 из них были рандомизированными контролируемые испытаниями), сравнивали эффективность ДВА посредством катетеров,

установленных подкожно либо предбрюшинно. Оказалось, что предбрюшинные катетеры обеспечивают лучший уровень анальгезии, сравнимый с эпидуральной анестезией, снижают потребление опиоидов, обеспечивают высокий уровень удовлетворенности пациента [85].

Париетальная брюшина имеет хорошую соматическую иннервацию, которая обеспечивается за счет нервных волокон, идущих к соответствующим поверхностным слоям, мышцам и коже. При раздражении париетальной брюшины мышцы в этой области рефлекторно сокращаются, вызывая напряжение и даже ригидность брюшной стенки. Висцеральная брюшина получает вегетативную иннервацию посредством нервов, идущих к внутренним органам (блуждающий и спланхнические нервы). Раздражение висцеральной брюшины (натяжение) вызывает плохо локализуемое ощущение дискомфорта, кардиальные и вазомоторные рефлекторные реакции, что обычно ассоциировано с сильным эмоциональным ответом. Вероятно, поэтому местный анестетик, введенный предбрюшинно, блокирует ноцицептивные афферентные импульсы со стороны фасции мышц брюшной стенки и брюшины, которые повреждаются во время лапаротомии и обуславливают послеоперационную боль и первичную механическую гиперальгезию [112]. Таким образом, можно объяснить недостаточно эффективную локальную анестезию при введении анестетиков в подкожный слой, при котором блокируется только ноцицептивные афферентные импульсы от кожи. Дополнительное преимущество ДВА также заключается в том, инфузия местных анестетиков через катетеры, установленные предбрюшинно, снижает частоту послеоперационной диафрагмальной дисфункции [79].

Увеличение количества катетеров, вероятно, также повышает качество обезболивания. Хорошие результаты дает методика, применяемая для обезболивания лапаротомной раны после гинекологических операций, предложенная Н. Lee: при помощи двух катетеров, установленных под апоневрозом, вводили болюс 10,0 мл 0,75% раствора ропивакаина и затем на протяжении 72 часов 0,5% раствор ропивакаина со скоростью 2 мл/ч через каждый катетер (всего 300,0 мл, 1500 мг). После окончания инфузии катетеры легко и безболезненно удалялись без каких-

либо осложнений [49]. В другом исследовании из-под мечевидного отростка каудально в обе подреберные области вводили раствор бупивакаина при помощи эластомерной помпы. Более чем в 1,5 раза удалось снизить потребность в опиоидных препаратах, а уровень анальгезии был сопоставим с пациент-контролируемой анальгезией меперидином [94].

1.4 Способы оценки эффективности и безопасности анальгезии

В настоящее время существует более сотни инструментальных, лабораторных, клинических методик оценки болевого синдрома и эффективности анальгезии, среди которых: вербальные и визуальные шкалы, регистрация биоэлектрической активности мозга, фиксация соматосенсорных вызванных потенциалов, количественная оценка биохимических маркеров стресса в крови и слюне. Рассмотрим наиболее широко используемые способы.

1.3.1 Шкалы оценки боли

В настоящее время большинство методик для оценки болевого синдрома базируется на интерпретации утверждений самих пациентов. Наиболее распространены так называемые «аналоговые шкалы боли», предполагающие ассоциацию выраженности боли с цветом, числом или длиной отрезка.

На сегодняшний день оценка боли в клиниках проводится в основном визуально-аналоговой шкалой (Visual Analog Scale, VAS) и числовой рейтинговой шкалой (Numerical Rating Scale, NRS), которые в равной степени чувствительны для определения острой послеоперационной боли. Эти шкалы хорошо коррелируют между собой и обеспечивают надежные и достоверные измерения [65].

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой отрезок длиной 100 мм, который может быть ориентирован как горизонтально, так и вертикально. Пациенту предлагается сделать на этом отрезке отметку между точками «боли нет»

и «максимальная боль, какую можно представить» [69]. Визуальная аналоговая шкала – чрезвычайно популярная среди исследователей, простая и эффективная методика, которая хорошо коррелирует с другими достоверными тестами. Однако существует несколько недостатков, ограничивающих применение ВАШ. Данная шкала кажется некоторым пациентам трудной для понимания, и часто интерпретируется и заполняется неверно. Более того, было показано, что дополнительные объяснения и помощь персонала не помогают снизить количество ошибочных отметок при заполнении ВАШ [72]. Нужно отметить, что оценка боли по ВАШ не может быть произведена в устной форме и включает 2 этапа: заполнение пациентом и последующее измерение длины отрезка исследователем, что требует дополнительных инструментов и времени. Так же важно соблюдать масштаб при печати и ксерокопировании шкалы. Если на шкалу ВАШ дополнительно наносится градуировка или пояснения, (например, «слабая, умеренная, тяжелая»), а также гримасы, то такие вариации называют графической рейтинговой шкалой.

Числовая рейтинговая шкала – быстрый и удобный метод оценки боли. Пациент вписывает или называет число, которое, по его мнению, наиболее соответствует силе испытываемого им болевого ощущения от 0 до 10 (ЧРШ-11) либо от 0 до 100 (ЧРШ-101). Преимуществом данного варианта является его простота для статистической обработки, а также возможность вербального использования, например, по телефону или в ситуации, когда у пациента заняты руки (что актуально для родильного дома, так как матери не нужно прерывать общение с ребенком для заполнения визуальной шкалы оценки боли). Этим способом пациенты легко овладевают, его использование и интерпретация не вызывает трудностей [28].

К сожалению, аналоговые и рейтинговые шкалы определяют только интенсивность боли, не предоставляя информации о качественных характеристиках. Эмоциональная составляющая болевого синдрома вносит существенные погрешности в показатели ВАШ и ЧРШ, поэтому необходимо учитывать анамнез и исходный психоэмоциональный статус пациента, степень

тревожности, характер операции (косметическая/жизнеспасающая/инвалидизирующая и др.) В количественной оценке болевого синдрома также существуют и непреодолимые индивидуальные различия, которые не всегда связаны с опытом переживания боли. Например, одни люди никогда не оценят испытываемую ими боль в 10 баллов (по шкале от 0 до 10), предполагая вероятность ее нарастания. Другие, наоборот, сразу оценивают даже небольшую боль в 10 баллов, хотя при этом остаются спокойными и расслабленными. Следовательно, все цифровые системы оценки боли имеют пределы надежности [26].

1.3.2 Клиническая оценка

Очевидная субъективность шкал оценки боли ограничила сферу их применения научными исследованиями, тогда как в практике чаще используются не только утверждения пациента, а врачебная оценка комплекса клинических признаков (положение пациента, его активность, мимика, слезотечение, стоны, интонация голоса, цвет и влажность кожных покровов, тахикардия, гипертензия, частота и глубина дыхания и др.) [26].

Клиническая оценка позволяет также оценить эффективность назначаемых анальгетиков и вовремя распознать возможные осложнения. При использовании местных анестетиков необходим постоянный мониторинг изменений со стороны ЦНС и ССС во избежание развития системного токсического действия, оценка выраженности сенсорного и моторного блока, а также контроль за состоянием места введения препаратов (*status localis*). Возможное осложнение со стороны раны, которое в определенной мере сдерживает оперирующих хирургов от использования методов продленной анальгезии, это развитие инфекции. Предполагается, что катетер, как инородное тело, препятствует нормальному заживлению, а вводимый раствор может быть контаминирован или даже представлять собой питательную среду. Однако такие предположения не обоснованы, более того, уже давно доказан антимикробный эффект местных анестетиков в отношении целого ряда микроорганизмов [70, 86, 105]. Множество статей, датированных 1970–1990 годами посвящены бактерицидному и

бактериостатическому эффекту местных анестетиков, а в 21 веке с постепенным наступлением эры антибиотикорезистентности микроорганизмов, местные анестетики переживают «второе рождение», так как все большую актуальность представляет поиск альтернативных антибиотикам антимикробных препаратов [35]. В последних обзорах литературы авторы сходятся во мнении, что помимо анальгетического эффекта, МА могут быть использованы как противомикробные препараты. Описаны некоторые механизмы их действия, которые включают разрушение клеточной стенки бактериальной клетки, изменение проницаемости и утечка внутриклеточных компонентов, ингибирование синтеза мембраны клеточной стенки, нарушение функции клеточного дыхания, нарушение синтеза ДНК, лизис протопластов, ультраструктурные изменения и ингибирование мембран-связанной ферментативной активности. Принимая это во внимание, МА в клинической практике могут применяться в комплексе профилактики инфекции в области операционной раны [86, 98, 105]. В метаанализе S.S. Liu и соавт. было показано, что в клинической практике использование катетеров для ДВА не увеличивает риск развития раневой инфекции. Так, частота возникновения инфекционных осложнений была 0,7% в исследуемой и 1,2% в контрольной группах [57]. Более того, отмечен интересный и важный тренд – снижение риска расхождения краев и несостоятельности раны, который, вероятно достигается не только за счет антимикробной активности [29].

1.3.3. Количественная лабораторная оценка

Риск системных токсических реакций зависит не только от фармакологических свойств самого анестетика, но и пути его введения. Системная абсорбция препаратов происходит интенсивнее из зон хорошо васкуляризированных тканей [78], поэтому при введении раствора в лапаротомную рану существует риск быстрого повышения концентрации анестетика в крови за счет всасывания его брюшиной и раневой поверхностью. С позиции безопасности определить оптимальный режим введения препарата можно контролируя концентрацию анестетика в крови.

Опубликованы исследования фармакокинетики ропивакаина при его внутривенной [32, 42] и эпидуральной [103, 88] инфузии, а также при введении в поперечное пространство и влагалище прямой мышцы живота [102]. Показана безопасность использования ропивакаина для продленного орошения ран после мастэктомии [90]. Corso своей работой продемонстрировал безопасность введения МА в лапаротомную рану: по окончании операции по поводу колоректального рака через два раневых катетера вводили болюс 10 мл 0,2% раствора ропивакаина с последующей инфузией 0,2% раствора со скоростью 5 мл/ч при помощи эластомерных помп. При такой схеме введения плазменная концентрация анестетика была ниже уровня токсичности на протяжении 96 часов [93]. Возможно также введение МА в брюшную полость, однако фармакокинетических исследований пока не много и оптимальный режим введения растворов не определен [81].

Сегодня для количественного определения концентрации МА широко применяется газовая и жидкостная хроматография, а также капиллярный электрофорез [38]. При обращении к базе PubMed первое исследование по анализу местных анестетиков при помощи газовой хроматографии датируется 1964 годом [71], а в к 2011 году Vanisegu в своем обзоре резюмирует накопленные за эти годы данные по использованию газовой и жидкостной хроматографии для количественного анализа МА в различных биологических средах, обращая внимание на особенности подготовки образцов и технических тонкостях успешного применения методики [38].

Дискуссионным остается вопрос, какая фракция анестетика подлежит количественному контролю – общая или свободная. Местные анестетики интенсивно связываются с Альфа-1-кислый гликопротеином, который является белком острой фазы воспаления. Его концентрация может варьировать в зависимости от возраста, пола, при воспалительных процессах, инфекциях, злокачественных новообразованиях, печеночной и почечной дисфункциях [91]. Часто полагают, препараты с большей степенью связывания с белками плазмы менее токсичны, так как только небольшая их часть находится в свободной для

диффузии в ткани форме, что необходимо для продуцирования токсического эффекта. Однако значения протеинового связывания, которые определяются в лабораторных условиях, по-видимому, мало отражают динамическую ситуацию, существующую во время фазы быстрой абсорбции. Более того, даже если препарат связывается протеином, он остается доступным для диффузии в тканях по концентрационному градиенту, так как связанная часть находится в состоянии равновесия с той частью препарата, которая растворена в плазме [23]. Таким образом, степень связывания с белками не всегда до конца отражает потенциал токсичности препарата.

1.3.4. Оценка потребления опиоидов

Количество опиоидов, необходимых для облегчения боли можно использовать для косвенной оценки интенсивности боли и эффективности дополнительных методов анальгезии

Однако, следует учитывать, что традиционный режим дозирования опиоидных анальгетиков в различных странах может существенно различаться по экономическим, организационным, религиозным и социокультурным причинам. Таким образом, в исследованиях из стран с исходно довольно либеральным режимом дозирования опиоидов, применение дополнительных методов обезболивания в первую очередь снижает потребление наркотических анальгетиков, в то время как при исходно рестриктивном подходе – имеет место снижение оценок по шкалам боли. Кроме того, в акушерском стационаре этот критерий может быть искажен, так как у врачей и самих пациенток есть стремление снизить опиоидную нагрузку, даже скомпрометировав уровень анальгезии, из-за опасений по поводу начала грудного вскармливания и проникновения высоких доз препаратов через молоко к новорожденному.

Тем не менее, в большинстве крупных исследований снижение потребления опиоидов – одна из основных задач и критериев эффективности изучаемого метода [29, 57]. Снижению опиоидной нагрузки влечет за собой следующие бенефиции: клинические (частота побочных эффектов), экономические (длительность пребывания в ОРИТ и продолжительность госпитализации),

социальные (риски развития зависимости). В США примерно у 1 женщины из 300 развивается наркотическая зависимость после операции кесарева сечения [82]. При этом абсолютные риски формирования зависимости у пациенток, ранее не принимавших наркотики – 0,12%, что на 28% выше, чем в контрольной группе (без хирургических операций) [68].

В различных исследованиях данные об использовании опиоидов имеют разрозненный характер. «Для унификации и сравнения эквивалентных доз наркотических анальгетиков и мощности анальгетического эффекта препаратов для человека широко используется термин «эквивалент морфина» (Morphine Equivalent Dose, MED). За единицу анальгетического действия вещества или препарата принимается пероральное действие 10 мг морфина. Для каждого вещества, с учетом его способа введения в составе конкретного фармпрепарата, оценивается эквивалентная доза (мг) и относительная мощность действия в единицах MED. Имеется практика оценки в MED потенциала и ненаркотических анальгетиков. Эквивалент морфина также используется в фармакоэкономических исследованиях для оценки потребности пациентов различных стран и регионов в анальгетиках» [18].

Резюме

На сегодня существует огромное количество методов послеоперационного обезболивания, однако, не смотря на большое разнообразие, не все компоненты анестезиологической защиты могут быть использованы в акушерстве. Причиной этому является необходимость скорейшей активизации и максимальной автономии пациентки, проведение грудного вскармливания, а также особенность регистрации лекарственных средств в РФ. Учитывая данные потребности, проведение ДВА может являться основным звеном в комплексе мультимодальной анальгезии, позволяющим снизить необходимость в опиоидах и других системных препаратах. Отсутствие седации и моторного блока позволяют пациентке самостоятельно ухаживать за новорожденным и проводить грудное вскармливание. Также значимыми преимуществами методики является простота и безопасность исполнения.

Несмотря на то, что ДВА уже не первое десятилетие применяется в различных областях хирургии, пока не существует единой унифицированной методики. Ведутся дискуссии о выборе катетера и оптимальном месте его имплантации, проводятся сравнения различных местных анестетиков, остается открытым вопрос о минимально эффективной концентрации, допустимой скорости и максимальной продолжительности введения раствора. Ответы на данные вопросы можно получить путем оценки эффективности и безопасности выбранной схемы. Главной целью обезболивания является в первую очередь непосредственно купирование болевого синдрома, об успехах чего можно судить, используя шкалы оценки боли, а также косвенно по потребности пациента в дополнительных анальгетиках. Помимо неспецифических для всех инвазивных методик осложнений (инфекционные, аллергические и т.д.), при использовании МА возможно проявление системной токсической реакции, развитие которой связано с высокой концентрацией МА в крови. Помимо клинической оценки и мониторинга витальных функций, для оценки безопасности потенциально токсичного препарата используются лабораторные методы, такие как жидкостная и газовая хроматография.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общие сведения

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 [111]. От всех пациенток 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.

2.2 Дизайн исследования

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);
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, zileuton, 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.

Таким образом, исходно было отобрано 195 участниц, одна из которых выбыла по причине изменения метода анестезии (неудовлетворительный уровень сенсорного блока при спинальной анестезии, конверсия на эндотрахеальный наркоз), вторая участница выбыла досрочно по причине изменения хирургической тактики в ходе операции и установки контрольных дренажей в брюшную полость, еще 5 пациенток выбыло по причине отказа от дальнейшего участия в исследовании, включено в анализ – 188 пациенток.

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 [20], внутреннему 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 ропивакаином 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 ропивакаином 0,2% 48 ч

Примечание: здесь и далее в таблицах К – кеторолак, П – парацетамол, И – ибупрофен, ДВА – длительная внутрираневого 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)

2.3 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/м², все величины представлены в виде Me (Q1; Q3). Распределение пациенток по группам представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Антропометрические данные и возраст пациенток в группах, Me (Q1; Q3)

	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
Возраст, лет	32,0 (30,0; 35,0)	32,0 (29,0; 36,0)	34,0 (27,5; 36,0)	31,0 (28,5; 34,0)	0,728
Масса тела, кг	76,0 (71,0; 82,5)	72,0 (68,0; 79,0)	75,6 (70,2; 84,0)	75,0 (68,5; 82,5)	0,109
Рост, м	1,65 (1,62; 1,70)	1,65 (1,64; 1,70)	1,66 (1,60; 1,70)	1,66 (1,64; 1,70)	0,567
ИМТ, кг/м ²	28,0 (26,3; 29,9)	26,5 (24,9; 28,0)	28,1 (25,3; 30,4)	26,4 (25,9; 28,1)	0,011

Примечание: p – значимость отличий по критерию Крускалла-Уоллиса.

Значимых отличий по возрасту, массе тела, росту не выявлено. Не смотря на статистическую значимость различий в индексах массы тела между 1 и 2 группами ($p_{1-2} = 0,007$ при множественных попарных сравнениях) группы можно считать сравнимыми, так как значения ИМТ находятся в одном конституционном коридоре 25-30 кг/м².

Наличие и характер сопутствующей патологии у пациенток исследуемых групп представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Перечень и частота встречаемости сопутствующих заболеваний в исследуемых группах

Сопутствующие заболевания	Группа пациентов				p
	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	
О99.0 Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период	34 (37,4%)	9 (22,5%)	8 (25,8%)	10 (38,5%)	0,277
О24. 4 Сахарный диабет, развившийся во время беременности;	6 (6,6%)	3 (7,5%)	2 (6,5%)	0	0,588

E13.9 Другие уточненные формы сахарного диабета без осложнений					
N52.1 Миопия	11 (12,1%)	3 (7,5%)	1 (3,2%)	3 (11,5%)	0,490
E03.8 Другие уточненные гипотиреозы	8 (8,9%)	1 (2,5%)	1 (3,3%)	1 (3,8%)	0,419
O10 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период; O13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии. Гестационная артериальная гипертензия.	4 (4,4%)	0	0	1 (3,8%)	0,370

Примечание: р – значимость отличий по χ^2 .

Анемия явилась основным сопутствующим заболеванием во всех группах. По частоте встречаемости сопутствующих заболеваний различия между группами не значимы. Пациенты в исследуемых группах были скомпенсированы по тяжести сопутствующей патологии и соответствовали 2-му классу по ASA.

Срок гестации к моменту родоразрешения в общей популяции составил $39,6 \pm 0,53$ недели ($M \pm SD$), 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 %).

2.4 Методика анестезиологического обеспечения и послеоперационной аналгезии 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 L₂-L₃ в положении пациентки лежа на боку. В конце операции через дополнительную апертуру на расстоянии 3-5см от края раны (рисунок 4) под апоневроз мышц передней брюшной стенки (рисунок 5) устанавливался 22 см мультиперфорированный катетер (рисунок 2) из набора для регионарной анестезии InfiltraLong (Pajunk GmbH Medizintechnologie, Германия) (рисунок 3).



Рисунок 2 – Мультиперфорированный катетер для регионарной анестезии.

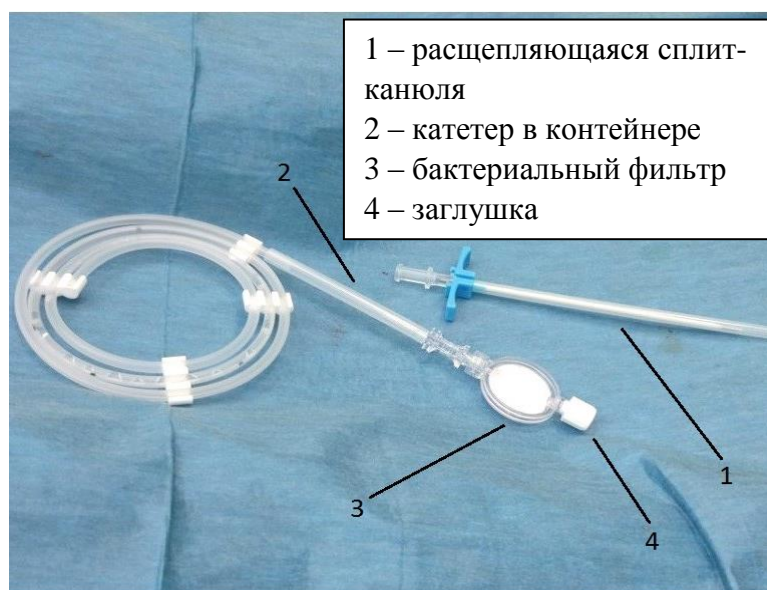


Рисунок 3 – Набор для регионарной анестезии

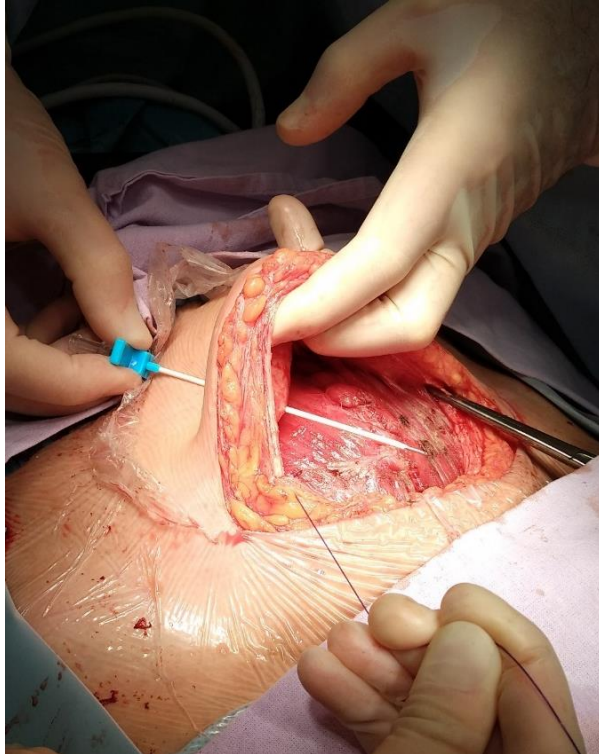


Рисунок 4 – Интраоперационная установка внутрираневого катетера через дополнительную апертуру

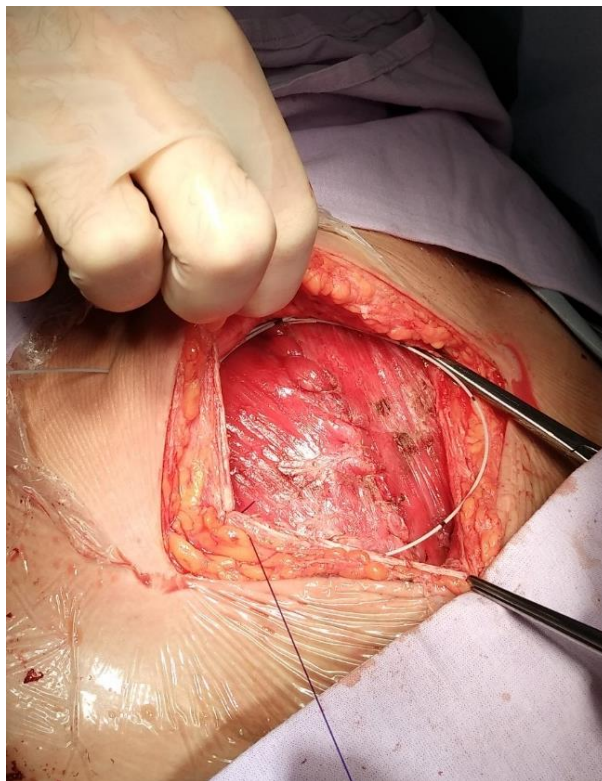


Рисунок 5 – Укладка внутрираневого катетера под апоневроз мышц передней брюшной стенки

Катетер не подшивался лигатурами, фиксировался на коже клеевой повязкой (рисунок 6)

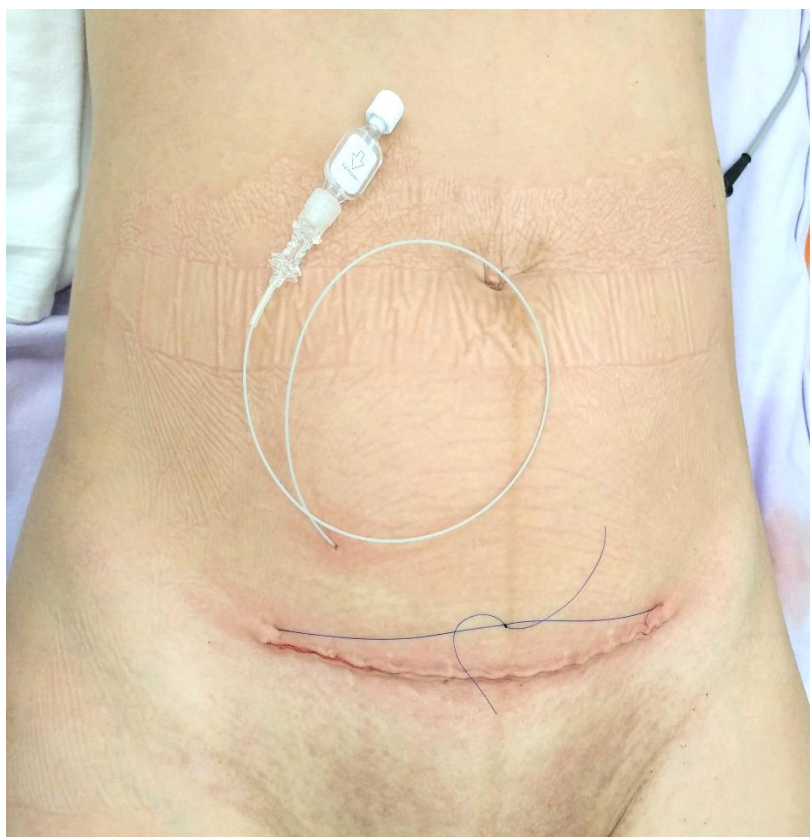


Рисунок 6 – Установленный внутрираневого катетер перед наложением клеевой повязки

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 (рисунок 7). 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 (рисунок 8).



Рисунок 7 – Пациентка в первые сутки после операции.



Рисунок 8 – Пациентка в первые сутки после операции, вертикализация.

2.5 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 (SpO₂), частоты пульса (ЧП)) на всех этапах исследования.

Уровень седации оценивался по шкале RASS (шкала возбуждения-седации Ричмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale) [106], шкала представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Шкала возбуждения-седации Ричмонда, RASS

Баллы	Термин	Описание
+4	Агрессивен	Больной агрессивен, воинственен, представляет непосредственную опасность для медицинского персонала
+3	Крайне возбужден	Тянет или удаляет трубки и катетеры или имеет агрессивное поведение по отношению к медицинскому персоналу
+2	Возбужден	Частые нецеленаправленные движения и/или десинхронизация с аппаратом ИВЛ
+1	Беспокоен	Взволнован, но движения не энергичные и не агрессивные
0		Бодрствует, спокоен, внимателен
-1	Сонлив	Потеря внимательности, но при вербальном контакте не закрывает глаза дольше 10 секунд

-2	Легкая седация	При вербальном контакте закрывает глаза меньше, чем через 10 секунд
-3	Умеренная седация	Любое движение (но не зрительный контакт), в ответ на голос
-4	Глубокая седация	Никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию
-5	Отсутствие пробуждения	Никакой реакции на голос и физическую стимуляцию

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) [28], 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

Забор образцов

Забор крови производился через 30 мин, 24 часа и через 48 часов после введения нагрузочной дозы путем пункции поверхностных вен верхних конечностей в одноразовые герметичные вакуумные пробирки 4,5 мл с цитратом натрия 3,2% (Vacutainer, Becton Dickinson). Центрифугированную плазму хранили при -20°C до анализа.

Построение калибровочного графика

Для построения калибровочной зависимости готовили серию из 5 стандартных растворов ропивакаина в плазме крови, содержащих от 0,01 до 10 мкг исследуемого вещества в 1,0 мл пробы. В качестве внутреннего стандарта использовали водный раствор лидокаина с концентрацией 100 мкг/мл.

Анализ образцов

К 0,5 мл образцов плазмы крови добавляли 0,02 мл внутреннего стандарта, 0,01 мл насыщенного раствора карбоната натрия и 0,7 мл ацетонитрила. Затем дважды проводили экстракционное вымораживание при температуре -18-20 °С. Объединенные ацетонитрильные извлечения упаривали в токе теплого воздуха. Сухой экстракт реконструировали в 0,1 мл ацетонитрила. 1 мкл полученного раствора вводили в испаритель газового хроматографа.

Метод исследования

Количественное определение общей концентрации ропивакаина проводилось использованием газового хроматографа с масс-селективным детектором GCMS-QP2010 Ultra (Шимадзу, Япония).

Режим работы газового хроматографа с масс-селективным детектором. Скорость потока газа-носителя (гелий) через колонку 1,2 мл/мин, режим работы split/splitless (деление потока 4:1, с задержкой включения 10 мин после ввода пробы). Температура испарителя хроматографа и интерфейса детектора составляла 280 и 300 °С соответственно. Разделение проводили с использованием кварцевой капиллярной колонки MEGA-17MS (толщина неподвижной фазы 0,25 мкм, длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм). Температура колонки: начальная 90 °С в течение 0,5 мин, прогрев до 295 °С со скоростью программирования 15 град/мин, выдержка при конечной температуре 15,83 мин. Энергия ионизации 70эВ. Напряжение на умножителе масс-спектрометрического детектора устанавливали равной величине автоматической настройки детектора. Регистрация масс-спектров производилась в режиме селективного ионного мониторинга. В качестве характеристических для лидокаина были выбраны ионы с m/z 86, 58, 87, 30, 72, 120, 56, 77, 91, для ропивакаина – ионы с m/z 126, 127, 84, 56, 96, 43, 124, 77. Количественную обработку хроматограмм проводили с использованием программного обеспечения GCMS Solution (версия 4.5.SP1).

2.6 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 χ^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 $\leq 0,05$.

Ограничения статистического анализа

Невысокая статистическая мощность субпопуляционного анализа ввиду малой численности конечных подгрупп.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИРАНЕВОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 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 5). 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 5 – 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 Ме (Q1; Q3), р – значимость различий по ранговому дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса.

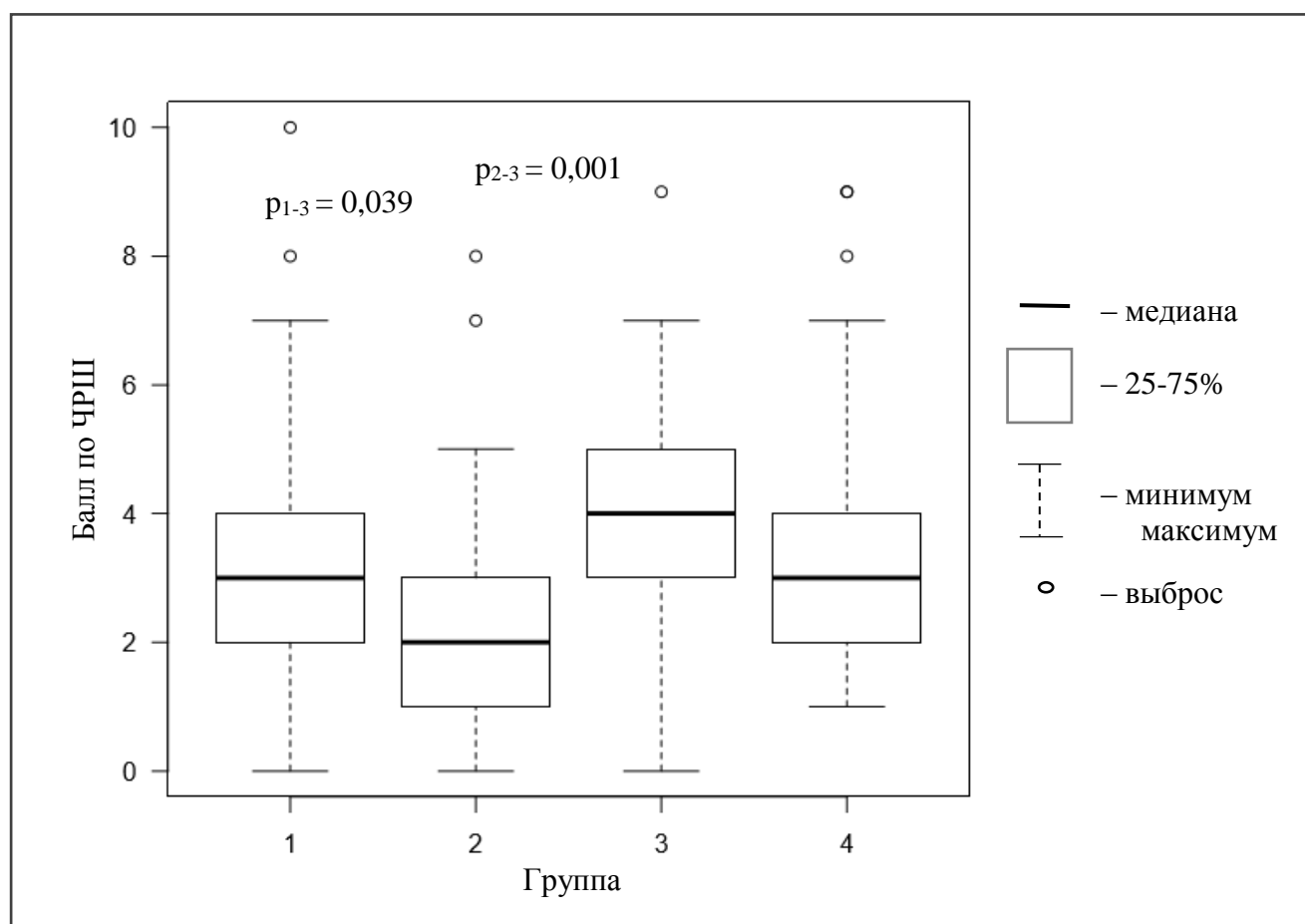


Рисунок 9 – выраженность болевого синдрома в покое через 24 часа,
 $p < 0,05$

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 9, таблица 6).

Таблица 6 – Выраженность болевого синдрома в покое через 24 часа: попарные сравнения средних рангов групп, значения р (апостериорный критерий Данна)

	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
Группа 1		0,422	0,039	1,000
Группа 2	0,422		0,001	0,374
Группа 3	0,039	0,001		0,589
Группа 4	1,000	0,374	0,589	

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 7). 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 7 – 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 Me (Q1; Q3), p – значимость различий по ранговому дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса.

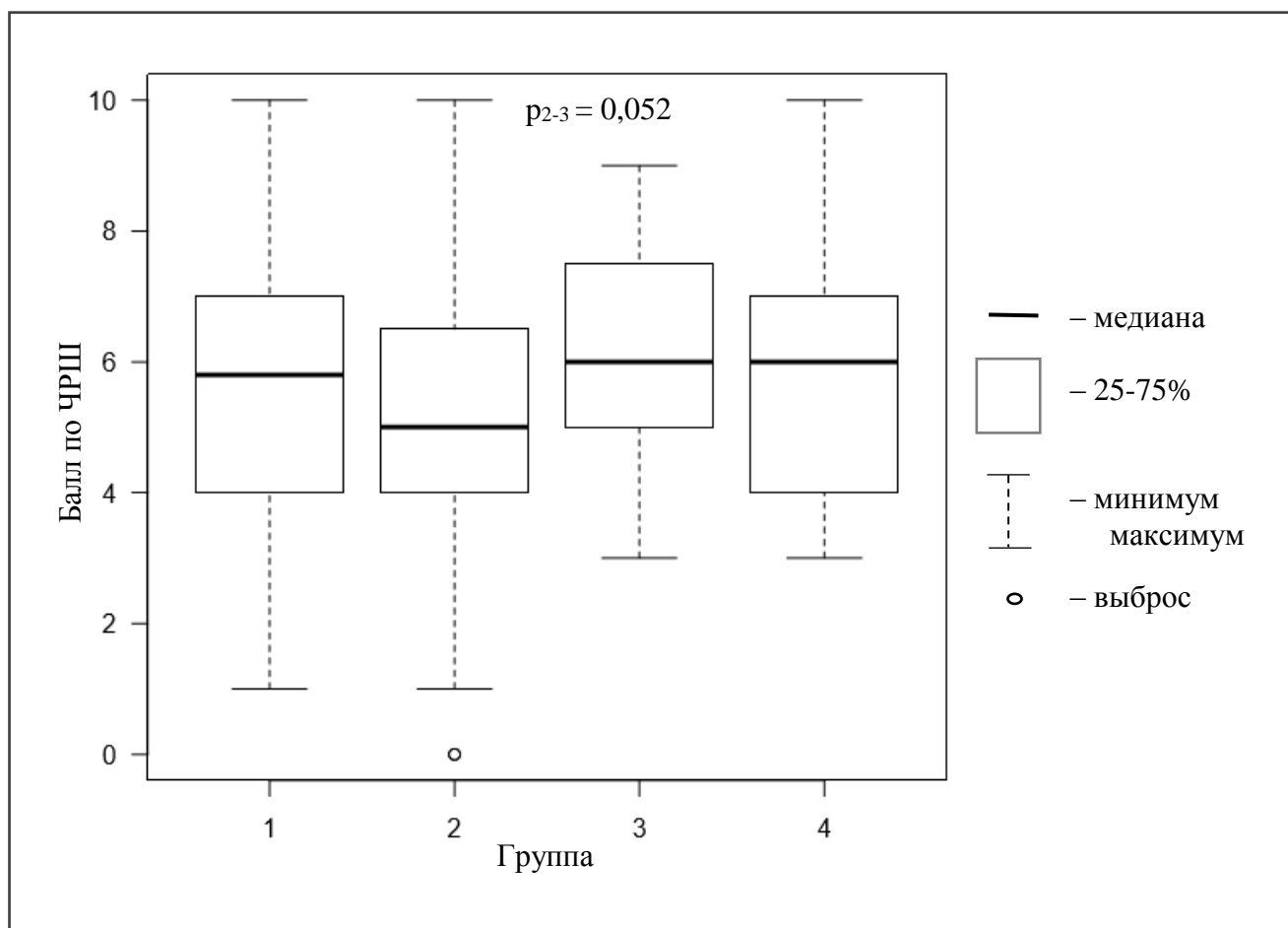


Рисунок 10 – выраженность болевого синдрома при движении через 8 часов,
 $p = 0,05$

Таблица 8 – Выраженность болевого синдрома при движении через 8 часов:
 попарные сравнения средних рангов групп, p (апостериорный критерий Данна)

	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
Группа 1		0,211	1,000	1,000
Группа 2	0,211		0,052	0,961
Группа 3	1,000	0,052		1,000
Группа 4	1,000	0,961	1,000	

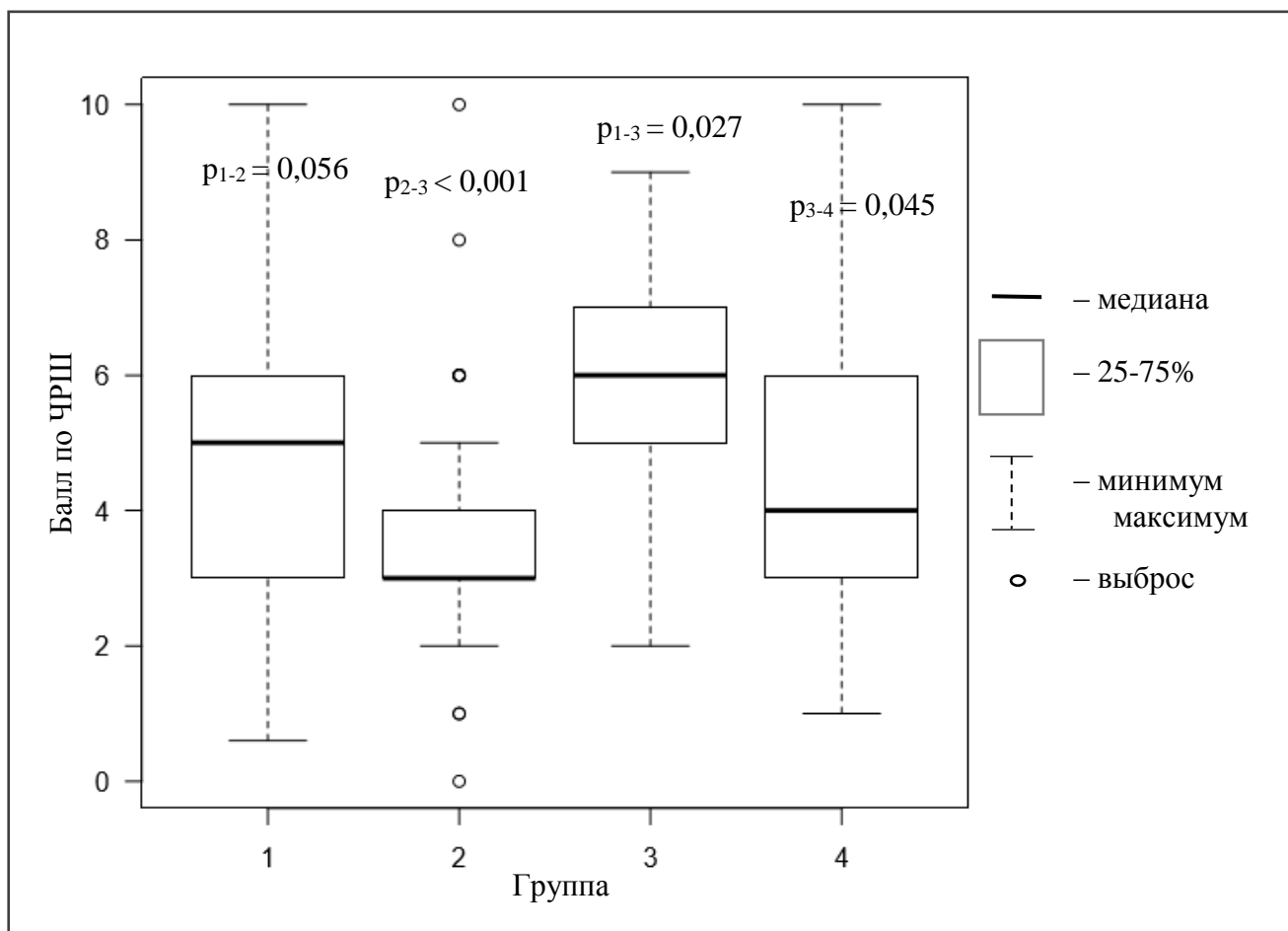


Рисунок 11 – выраженность болевого синдрома при движении через 24 часа,
 $p < 0,001$

Таблица 9 – Выраженность болевого синдрома при движении через 24 часа:
 попарные сравнения средних рангов групп, p (апостериорный критерий Данна)

	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
Группа 1		0,056	0,027	1,000
Группа 2	0,056		< 0,001	0,810
Группа 3	0,027	< 0,001		0,045
Группа 4	1,000	0,810	0,045	

Наиболее показательные результаты были получены в контрольной точке 24 часа (рисунок 11). Комбинация ибупрофен + парацетамол проявила себя как

наименее эффективная в отношении остальных исследуемых комбинаций с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ во всех попарных сравнениях (таблица 9). 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 ($p_{3-4} = 0,045$).

Как именно через 24 часа после операции можно отметить особенную эффективность и значимость дополнительной внутриваневой 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).

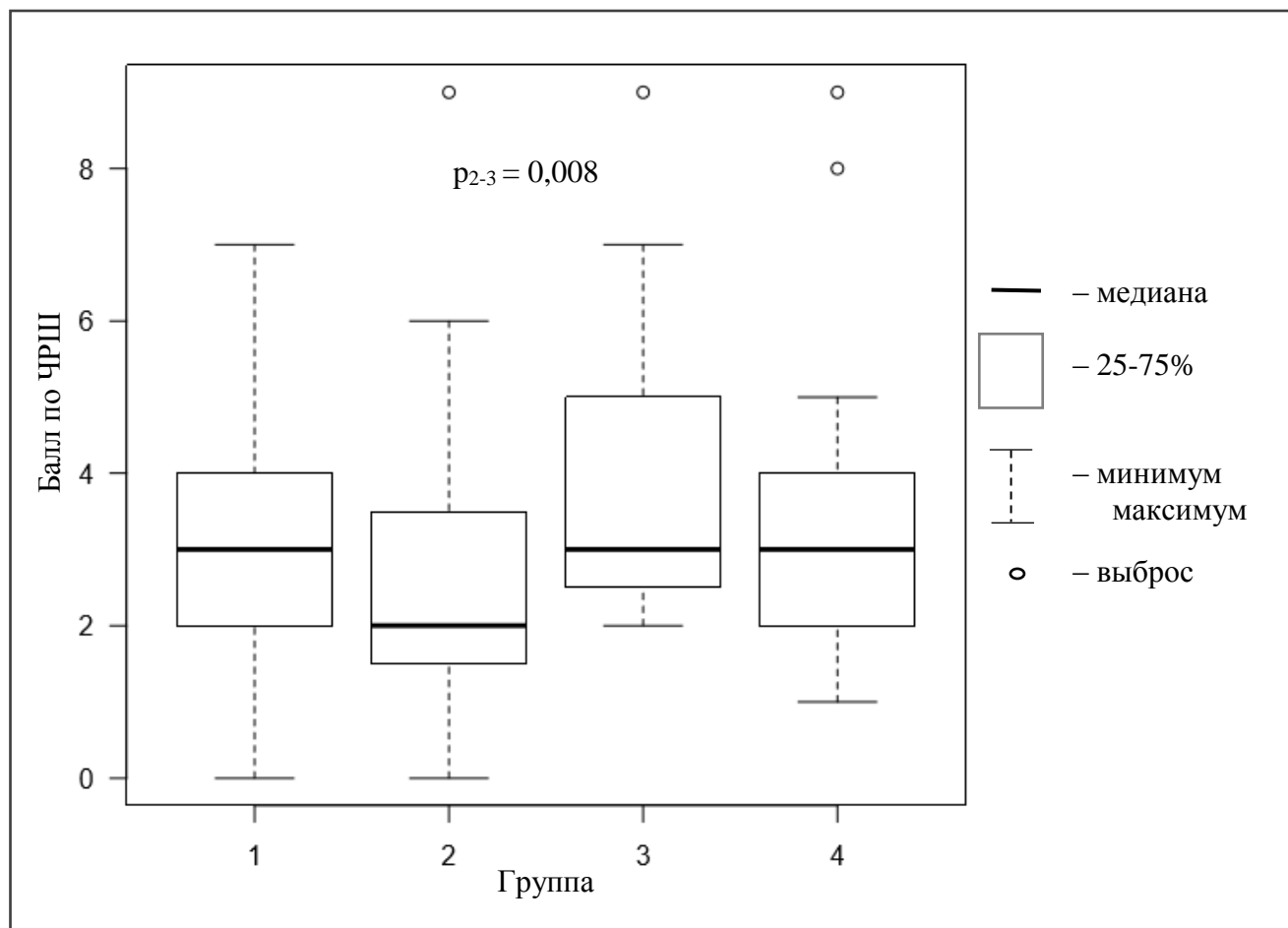


Рисунок 12 – выраженность болевого синдрома при движении через 48 часов, $p < 0,05$

Таблица 10 – Выраженность болевого синдрома при движении через 48 часов: попарные сравнения средних рангов групп, p (апостериорный критерий Данна)

	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
Группа 1		0,897	0,100	1,000
Группа 2	0,897		0,008	0,765
Группа 3	0,100	0,008		0,866
Группа 4	1,000	0,765	0,866	

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 (таблица 8, таблица 9, таблица 10). Общая динамика изменения оценок болевого синдрома по ЧРШ представлена на рисунке 13.

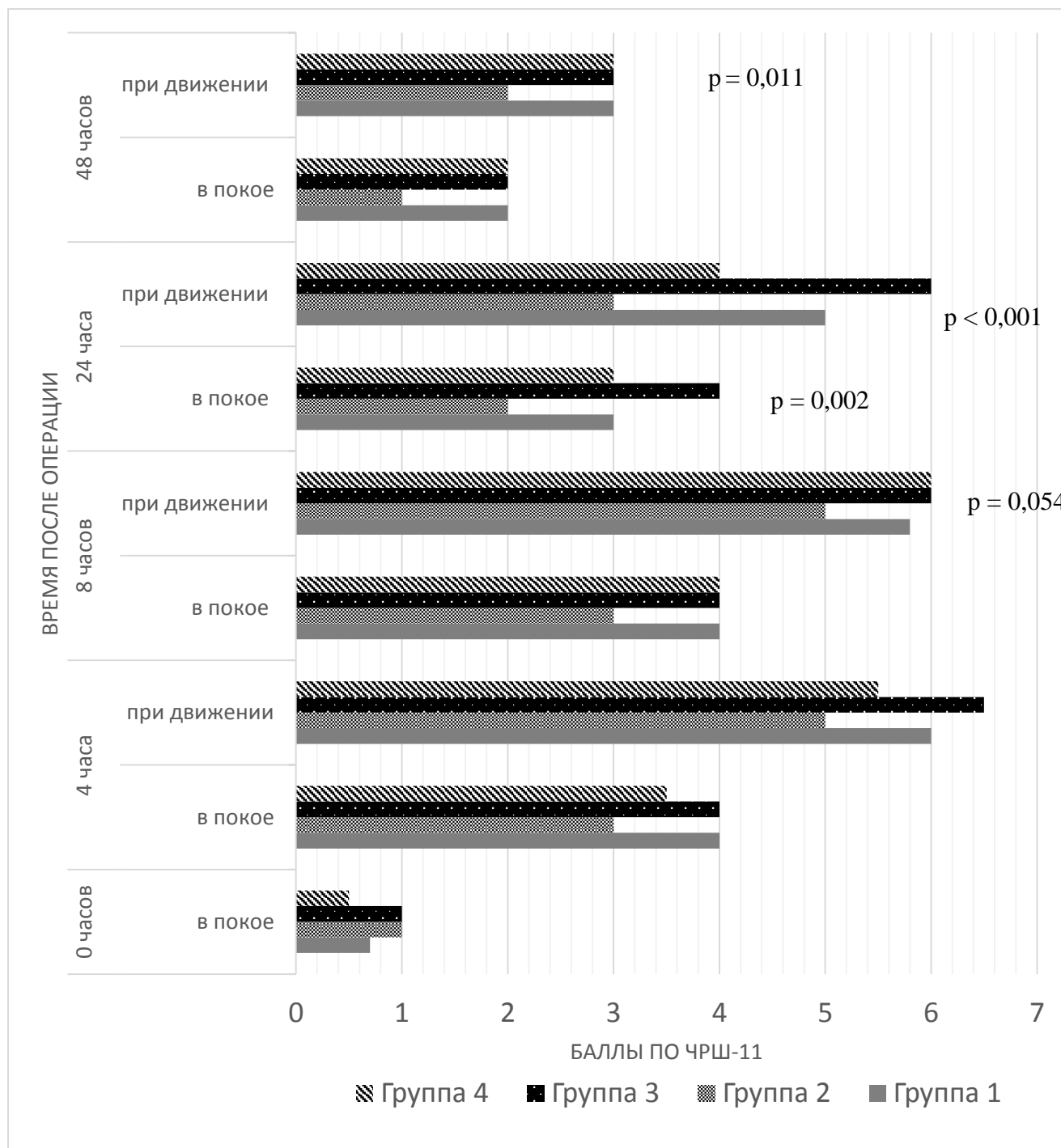


Рисунок 13 – Общая динамика оценки боли в группах, Ме

3.2 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, результаты представлены в таблице 11.

Зафиксированные концентрации общего ропивакаина венозной крови в виде Me (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.

Таблица 11 – Характеристики пациентов и концентрации общего ропивакаина в венозной крови

Группа	Рост, м	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	Возраст, лет	C ₂₀ , мкг/м л;	C ₂₀₀ , мкг/ мл;	C ₄₀₀ , мкг/ мл;	Полученная доза в точке исследования мг/кг
2	1,64	67	24,9	38	0,034			0,30
2	1,67	72,3	25,9	33	0,044			0,28
2	1,62	76	29	45	0,018			0,26
2	1,58	69,6	27,9	32	0,007			0,29
2	1,64	67	24,9	30	0,024			0,30
2	1,55	58,3	24,3	34	0,019			0,34
2	1,70	81,8	28,3	41	0,006			0,24
4	1,59	66,2	26,2	35	0,015			0,30

4	1,68	84	29,8	37	0,016			0,24
4	1,68	73	25,9	30	0,006			0,27
4	1,65	75,7	27,8	32	0,005			0,26
4	1,65	96,8	35,6	28	0,015			0,21
2	1,72	76,4	25,8	32		0,05		2,62
2	1,64	82	30,5	34		0,043		2,44
2	1,59	56,7	22,4	33		0,029		3,53
2	1,73	94,3	31,5	37		0,041		2,12
2	1,67	85	30,5	30		0,049		2,35
2	1,66	74	26,9	26		0,073		2,70
2	1,63	69,5	26,2	31		0,038		2,88
2	1,77	82	26,2	25		0,009		2,44
4	1,70	64,9	22,5	26		0,055		3,08
4	1,65	78	28,7	41		0,034		2,56
4	1,59	66	26,1	39		0,043		3,03
4	1,72	81,2	27,4	38		0,037		2,46
2	1,61	63	24,3	35			0,087	6,35
2	1,64	67,1	24,9	30			0,078	5,96
2	1,68	78,6	27,8	47			0,063	5,09
2	1,67	94,1	33,7	37			0,053	4,25
2	1,64	93,3	34,7	34			0,051	4,29
2	1,68	73	25,9	30			0,03	5,48
2	1,69	68,3	23,9	32			0,034	5,86
4	1,58	64	25,6	42			0,067	6,25
4	1,64	78,2	29,1	32			0,05	5,12
4	1,72	65,7	22,2	22			0,075	6,09
4	1,64	77,3	28,7	31			0,031	5,17
4	1,65	81,1	29,8	39			0,004	4,93

4	1,65	73	26,8	30			0,046	5,48
4	1,74	85	28,1	41			0,075	4,71

Примечание: C_{20} – концентрация общего ропивакаина в венозной крови через 30 минут, после введения 20 мг; C_{200} – концентрация общего ропивакаина в венозной крови через 24 часа, после введения 200 мг; C_{400} – концентрация общего ропивакаина в венозной крови через 48 часов, после введения 400 мг

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. [42] 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)).

Однако в современной литературе не редко можно встретить публикации, демонстрирующие безопасность и более высоких концентраций. Так в работе Corso в 2007 года после лапаротомии по поводу колоректального рака между наружной и внутренней косыми мышцами живота устанавливали внутрираневоу катетер и вводили болюс 30,0 мл 0,75% раствора ропивакаина, с последующей инфузией 0,2% раствора ропивакаина со скоростью 5 мл/час при помощи эластомерной помпы на протяжении 96 часов. Максимальная общая концентрация препарата составила $4,5 \pm 2,6$ (2,3-8,8) мг/л, при отсутствии случаев клинического проявления системной токсичности МА. Недостатком исследования можно считать малый объем выборки – участвовало всего 5 пациентов [93]. В публикации Wiedemann описаны 12 случаев длительного (на протяжении 120 часов) непрерывного

введения ропивакаина в эпидуральное пространство после артропластики коленного сустава. Средняя скорость инфузии 0,2% раствора ропивакаина составила $14,6 \pm 3,2$ мл/час в день операции и $15,5 \pm 4,4$ на 1-5 сутки. Средняя максимальная общая концентрация препарата была достигнута через $67,7 \pm 16,5$ часов, составила $4,1 \pm 1,2$ мкг/мл, и не сопровождалась симптомами системной токсичности [89]. Таким образом, значения концентраций общего ропивакаина, полученные в ходе данного диссертационного исследования значительно ниже тех, что принято считать токсическими и представленных в литературе. Перспективным для дальнейшего изучения представляется использование растворов МА более высоких концентраций или увеличении скорости инфузии для более высокого анальгетического эффекта.

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 (таблица 12). 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.

Таблица 12 – Зависимость между антропометрическими параметрами пациента и концентрациями ропивакаина в крови после введения 20 мг – C_{20} , 200 мг – C_{200} и 400 мг – C_{400}

	Коэффициент корреляции Спирмена, r	p
ИМТ / C_{20}	-0,442	0,15
ИМТ/ C_{200}	-0,012	0,97
ИМТ/ C_{400}	-0,403	0,153
m / C_{20}	-0,394	0,205
m / C_{200}	-0,111	0,732
m / C_{400}	-0,359	0,207

h / C30	-0,279	0,38
h / C200	0,008	0,978
h / C400	-0,125	0,671

Примечание: h – рост, m – масса тела

Помимо токсикометрии венозной крови была проведена выборочная оценка восьми образцов молозива, результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Характеристики пациентов и концентрации общего ропивакаина в грудном молоке (молозиве) – Cm

№	Рост, м	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	Возраст, лет	Доза, мг/кг	Cm, мкг/мл
1	1,64	83,3	31,0	35	4,80	0,006
2	1,65	65	23,9	38	6,15	0,006
3	1,64	72	26,8	28	5,56	0,006
4	1,65	68	25,0	40	5,88	0,007
5	1,72	89	30,1	32	4,49	0,004
6	1,70	71	24,6	22	5,63	0,007
7	1,55	66	27,5	33	6,06	0,002
8	1,54	69	29,1	37	5,80	0,003

Зафиксированная концентрация общего ропивакаина в грудном молоке (молозиве) Cm = 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 (таблица 14).

Таблица 14 – Зависимость между антропометрическими параметрами пациента и концентрациями ропивакаина в молозиве после введения 400 мг ропивакаина

	Коэффициент корреляции Спирмена, r	p
ИМТ/Cm	-0,53	0,179
рост/ Cm	0,55	0,155
масса тела/ Cm	0,05	0,908

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 [52]. Эксперименты показали, что среднее количество молозива, полученное в первые сутки жизни здоровым доношенным новорожденным за одно кормление, составляет $1,5 \pm 1,1$ г. Суточное количество 15 ± 11 г [44]. Другими авторами проводятся несколько большие значения: $9,6 \pm 10,3$ (M \pm SD) мл/кг/сут в первые сутки и $13,0 \pm 11,3$ мл/кг/сут во вторые сутки [60]. Таким образом, расчетная максимальная суточная доза ропивакаина, которую новорожденный потенциально может получить с молоком матери, будет составлять менее 0,5 мкг/сут.

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 МА с грудным молоком [59, 60]. Тем не менее, для более обоснованных выводов необходимы дополнительные исследования на большем массиве данных.

3.3 Расход наркотических анальгетиков

При оценке потребления опиоидов, как одного из критериев эффективности послеоперационной анальгезии, были выявлены статистически значимые ($p = 0,005$) различия между группами (таблица 15). При попарных сравнениях можно увидеть, что дополнение схемы внутрираневого анальгезией значимо 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 14).

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 искусственные ограничения могут исходить как от персонала, так и от матери.

Таблица 15 – количество введенных доз трамадола в группах

Группа	Количество доз трамадола		
	0	1	2
1-я (К+П), n = 91	9 (9,9%)	70 (76,9%)	12 (13,2%)
2-я (К+П+ДВА), n = 40	12 (30%)	22 (55%)	6 (15%)
3-я (И+П), n = 31	7 (22,5%)	14 (45,2%)	10 (32,3%)
4-я (И+П+ДВА), n = 26	8 (30,8%)	14 (53,8%)	4 (15,4%)

Примечание: 1 доза = 100 мг раствора 50 мг/мл трамадола внутримышечно; множественные сравнения $\chi^2 = 18,74$, $df = 6$, $p = 0,005$.

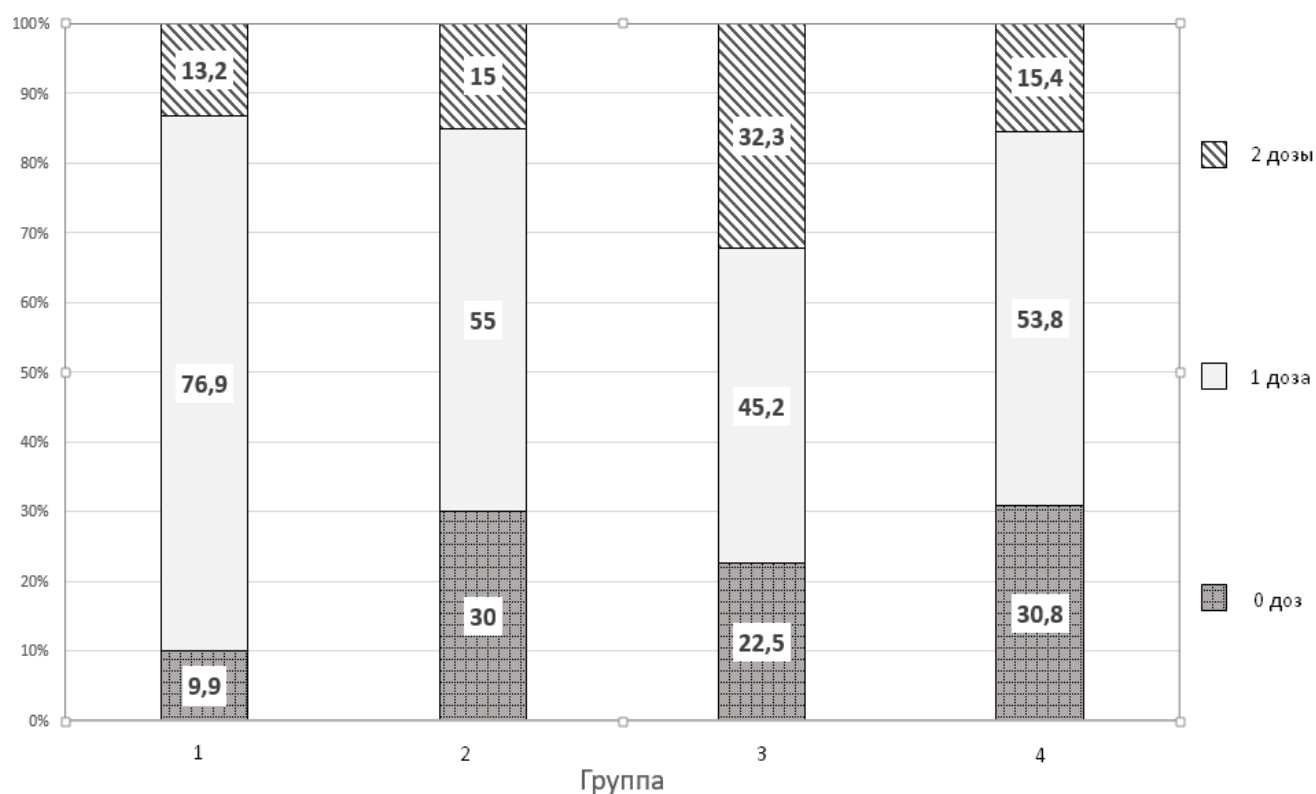


Рисунок 14 – Расход наркотических анальгетиков в группах

3.4 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), данные представлены в таблице 16, таблице 17. Случаев клинически значимой гипотонии/гипертензии не зафиксировано ни в одной из групп.

Таблица 16 – Оценка частоты пульса в группах

Контрольные точки	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
Исходные данные	80,0 (67,5; 88,0)	80,0 (70,0; 86,0)	83,0 (74,5; 87,0)	75,0 (69,3; 84,8)	0,642
Через 30 мин	80,0 (70,0; 87,0)	79,0 (68,0; 88,0)	84,0 (70,0; 91,5)	81,0 (76,3; 92,0)	0,621
Через 4 часа	82,0 (70,0; 89,0)	83,0 (72,3; 95,0)	84,0 (69,0; 94,0)	85,5 (77,5; 90,0)	0,661
Через 8 часов	78,0 (68,5; 87,5)	82,0 (73,8; 89,8)	85,0 (75,0; 92,0)	83,0 (73,5; 86,0)	0,244
Через 24 часа	76,0 (67,0; 86,0)	78,0 (71,0; 86,0)	82,0 (76,0; 89,0)	80,0 (75,0; 89,8)	0,057
Через 48 часов	80,0 (69,5; 87,5)	76,0 (67,0; 83,5)	75,0 (67,5; 85,5)	75,0 (70,0; 85,0)	0,535

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

Таблица 17 – Динамика СрАД в группах

Контрольные точки	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
Исходные данные	70,0 (69,0; 74,0)	71,0 (70,0; 75,0)	71,0 (70,0; 75,0)	71,0 (70,0; 75,0)	0,348
Через 30 мин	88,0 (85,0; 98,0)	88,0 (84,0; 94,3)	87,0 (85,0; 93,0)	87,5 (84,3; 93,0)	0,571
Через 4 часа	93,0 (87,0; 102,0)	93,0 (87,0; 102,0)	95,0 (80,0; 102,0)	97,5 (88,0; 104,0)	0,496
Через 8 часов	95,0 (90,0; 97,0)	95,0 (90,0; 96,0)	95,0 (87,5; 96,0)	95,0 (89,3; 96,5)	0,994
Через 24 часа	80,0 (76,0; 87,0)	78,0 (75,0; 86,0)	85,0 (78,0; 90,0)	78,0 (75,3; 90,0)	0,072
Через 48 часов	83,0 (75,5; 90,0)	80,0 (76,0; 85,5)	80,0 (76,0; 85,0)	83,5 (80,0; 92,8)	0,397

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

Частота возникновения ПОТР 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 (таблица 18).

Таблица 18 – Частота ПОТР в группах

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
7 (7,7%)	2 (5,0%)	7 (22,6%)	5 (19,2%)

Примечание: множественные сравнения $\chi^2 = 8,41$, $df = 3$, $p = 0,038$

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проявленный интерес к различным способам введения местных анестетиков в комплексе послеоперационного обезболивания обусловлен потребностью родильницы в скорейшей активизации и начале ухода за новорожденным после операции кесарева сечения, что невозможно без достаточного уровня анальгезии. Несмотря на большой спектр современных методов и препаратов, не все они отвечают требованиям, необходимым для включения их в схему мультимодального обезболивания в акушерстве. Длительная внутриранеая анальгезия представляется простым в исполнении, хорошо переносимым и безопасным средством, который способен эффективно купировать соматический компонент боли. Однако, в настоящее время не существует универсальной методики проведения ДВА, которая бы предписывала оптимальную скорость введения и концентрацию местного анестетика. Исследователями предлагаются различные схемы и пути введения раствора, а также подчеркивается необходимость проведения последующих фармакокинетических исследований.

Собственные исследования посвящены оценке эффективности и безопасности применения выбранной схемы ДВА в условиях мультимодального обезболивания после кесарева сечения в сравнении с классической системной анальгезией. В исследование включено 188 пациенток, перенесших плановую операцию кесарева сечения в условиях спинальной анестезии на базе родильного дома МАУЗ ГКБ №40 г. Екатеринбурга в период 2018-2020 гг. Работа выполнена в рамках наблюдательного, нерандомизированного, сравнительного клинического исследования. Группы пациенток сформированы в зависимости от получаемой схемы послеоперационного обезболивания, соответствующих клиническим рекомендациям по ведению родильниц после абдоминального родоразрешения в РФ и внутреннему протоколу послеоперационного обезболивания МАУЗ ГКБ №40: 1-я группа получала кеторолак 30 мг 3 раза в сутки внутримышечно) + парацетамол 1000 мг 4 раза в сутки перорально; 2-я группа – кеторолак 30 мг 3 раза

в сутки внутримышечно) + парацетамол 1000 мг 4 раза в сутки + длительная внутрираневого анальгезия ропивакаином 0,2%; 3-я группа – ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки перорально + парацетамол 1000 мг 4 раза в сутки перорально; 4-я группа – ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки перорально + парацетамол 1000 мг 4 раза в сутки перорально + длительная внутрираневого анальгезия ропивакаином 0,2%. Опиоидные анальгетики (трамадол 100 мг в/м) применялись во всех группах 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 грудного вскармливания)

Использование ДВА как компонента мультимодальной анальгезии повысило эффективность послеоперационного обезболивания, что имеет статистическое подтверждение и согласуется с результатами других исследований. ДВА продемонстрировала хороший синергизм с кеторолаком в отличие от ибупрофена. Комбинация кеторолак + парацетамол + ДВА показала способность статистически значимо снижать выраженность болевого синдрома по шкале ЧРШ-11 через 24 часа в покое ($p = 0,002$), и при движении через 8 часов ($p = 0,054$), 24 часа ($p < 0,001$) и 48 часов ($p = 0,011$).

Удалось выявить статистически значимую связь использования ДВА и снижения потребления опиоидов, а также снижения ПОТР.

Зафиксированные концентрации общего ропивакаина венозной крови в виде Me (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. 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, не кажется целесообразным индивидуальный подбор дозы путем предварительных подсчетов по весоростовым характеристикам, возможно использование универсальной схемы.

Данное исследование позволяет говорить о безопасности выбранной схемы введения раствора ропивакаина, т.к. зафиксированные концентрации анестетика в

венозной крови были значительно ниже представленных в литературе, как минимально токсические, что можно объяснить консервативной схемой введения препарата: низкая концентрация раствора, малая скорость. Не было зафиксировано клинических признаков системной токсичности МА. Полученные результаты дают большую свободу в выборе концентрации раствора, скорости и длительности введения МА с целью достижения более высокого анальгетического эффекта.

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 внутрираневогой 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 функций, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ	–	визуальная аналоговая шкала (VAS - Visual Analog Scale)
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
ГВ	–	грудное вскармливание
ДВА	–	длительная внутрираневого анальгезия
ДИ	–	доверительный интервал
ИМТ	–	индекс массы тела
И+П	–	группа послеоперационного обезболивания ибупрофеном и парацетамолом
И+П+ДВА	–	группа послеоперационного обезболивания ибупрофеном, парацетамолом и длительной внутрираневого анальгезией
КС	–	кесарево сечение
К+П	–	группа послеоперационного обезболивания кеторолаком и парацетамолом
К+П+ДВА	–	группа послеоперационного обезболивания кеторолаком, парацетамолом и длительной внутрираневого анальгезией
МА	–	местный анестетик
НПВС	–	нестероидное противовоспалительное средство
ОАР	–	отделение анестезиологии и реанимации
ПОТР	–	послеоперационная тошнота и рвота
СрАД	–	среднее артериальное давление
ССС	–	сердечно-сосудистая система
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦОГ-2	–	циклооксигеназа 2 типа
ЧП	–	частота пульса
ЧРШ	–	числовая рейтинговая шкала (NRS - Numerical Rating Scale)
ASA	–	American Society of Anesthesiologists

ERAS	–	Enhanced recovery after surgery (ускоренное восстановление после операции)
RASS	–	Richmond Agitation-Sedation Scale (шкала возбуждения-седации Ричмонда)
SpO ₂	–	сатурация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения / под редакцией А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – Изд. 4-е, доп. и перераб. – Москва: Буки Веди, 2019. – 291 с.
2. Варианты послеоперационной анальгезии при кесаревом сечении. Что выбрать? / Д. В. Заболотский, О. В. Рязанова, А. С. Мамсуров [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2013. – Т.7, №3. – С. 16–20.
3. Вебстер, К. Блокада влагалища прямой мышцы живота под контролем ультразвука / К. Вебстер // Update in Anaesthesia. – 2012. – № 18. – С. 14–20
4. 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.
5. Государственный реестр лекарственных средств: [сайт]. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 01.08.2020). Текст : электронный.
6. Грудное вскармливание после анестезии: «не тормози – сникерсни!» / А. М. Роненсон, А. М. Иоскович, Е. М. Шифман, А. В. Куликов // Вестник акушерской анестезиологии. –2020. – Т. 8, №34. – С. 5–13.
7. 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.
8. Евсеев, М. А. Нестероидные противовоспалительные препараты и послеоперационная анальгезия в хирургической

клинике: необходимые акценты на эффективности и безопасности. (лекция) / М. А. Евсеев // Хирургическая практика. – 2014. – №3. – С. 15–28.

9. Исследование анальгетической эффективности и безопасности блокады нервов в поперечном пространстве живота у пациенток, перенесших экстирпацию матки / О. В. Смирнова, В. Х. Тимербаев, П. Г. Генов [и др.] // Вестник анестезиологии. – 2015. – Т. 12, №6. – С. 24–31.

10. Комкин, В. А. Обоснование выбора обезболивания после операций на позвоночнике и крупных суставах нижних конечностей с позиций психоэмоционального статуса пациента: специальность 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации ... канд. мед. наук / Комкин Василий Александрович; Уральский государственный медицинский университет. – Екатеринбург, 2015. – 24 с.

11. Левадная, А. В. Лекарственная терапия во время грудного вскармливания. А. В. Левадная, С. И. Жданова // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7, №4. – С. 79–84.

12. Миотоксичность местных анестетиков / Б. К. Романов, А. П. Переверзев, А. Н. Миронов [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2014. – Т. 1, №2. – С. 18–22.

13. Овечкин, А. М. Безопиоидная анестезия и анальгезия – дань моде или веление времени? / А. М. Овечкин, С. В. Сокологорский, Политов М. Е. // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27, №6. – С. 700–715.

14. Овечкин, А. М. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли / Овечкин, А. М. // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Т. 6, №1. – С. 32–40.

15. Овечкин, А. М. Нестероидные противовоспалительные препараты в послеоперационном периоде: новые возможности и перспективы применения / А. М. Овечкин, И. В. Ефременко // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2011. – Т. 5, №3. – С. 5–13.

16. Овечкин, А. М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (Аналитический обзор) / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, №2. – С. 5–16.

17. Опыт применения блокады поперечного пространства живота / А. М. Дзязько, Л. С. Болонкин, П. В. Козич [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2011. – Т. 5, №1. – С. 10–16.

18. Оценка потребности Российской Федерации в сильнодействующих анальгетиках / А. В. Соснов, С. С. Голубев, Б. С. Пункевич [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – Т. 2, №15. – С. 202–214.

19. Оценка эффективности блокады поперечного пространства живота как компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии после кесарева сечения. Д. А. Свирский, Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Э. В. Недашковский // Анестезиология и реаниматология. – 2012. Т. 6. – С. 33–36.

20. 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/ (дата обращения 01.09.2018). – Текст : электронный.

21. Послеоперационное обезболивание при оперативном родоразрешении / Д. А. Свирский, Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Э. В. Недашковский // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Т. 6, №4. – С. 5–10.

22. Российская Федерация. Законы. О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций" от 25.12.2018 N 489-ФЗ Доступ из справочно-правовой системы «КонсультантПлюс»: [сайт]. –

URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314269/ (дата обращения: 20.09.2020). – Текст : электронный.

23. Руководство по анестезиологии / под ред. А. Р. Эйткенхеда, Г. Смита – Москва : Медицина, 1999. – Т. 1. – С. 304.

24. Сравнение эффективности подвздошно-паховой/подвздошно-подчревной блокады и блокады поперечного пространства живота для обезболивания после операции кесарева сечения / А. Е. Бессмертный, Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, №2. – С. 51–54.

25. Судебно-медицинская оценка токсичности опиоидов у взрослых и детей с персистирующей болью. Методические рекомендации / Г. Р. Абузарова, О. И. Гусева, А. В. Ковалев [и др.]. – Москва. – 2015. – С. 23–30.

26. Харченко, Ю. А. Адекватная оценка боли – залог ее успешного лечения / Ю. А. Харченко // *Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн.* – 2014 – Т. 4, №5. – URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/1229> (дата обращения: 14.08.2020). – Текст : электронный.

27. Шолин, И. Ю. Оценка эффективности блокады влагалища прямых мышц живота после обширных абдоминальных операций / И. Ю. Шолин, В. А. Аветисян, Б. С. Эзугбая [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2018. – Т. 12, №1. – С. 37–40.

28. A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment / S. J. Closs, B. Barr, M. Briggs [et al.] // *J Pain Symptom Manage.* – 2004. – №27. – P. 196–205.

29. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management / A. Gupta, S. Favaio, A. Perniola [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* – 2011. – №55. – P. 785–796.

30. A review of peripheral nerve blocks for cesarean delivery analgesia / K. D. Mitchell, C. T. Smith, C. Mechling [et al.] // *Reg Anesth Pain Med.* – 2019. Advance online publication. – URL: <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100752>

31. ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017 / S. Reece-Stremtan, M. Campos, L. Kokajko [et al.] // *Breastfeeding Medicine*. – 2017. – Vol. 12, №9. – P. 500–506.
32. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine / D. B. Scott, A. Lee, D. Fagan, G. M. Bowler [et al.] // *Anesth Analg*. – 1989. – Vol. 69. – P. 563–569.
33. Adesope, O. Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis / O. Adesope, U. Ituk, A. S. Habib // *European Journal Of Anaesthesiology*. – 2016 г. – Vol. 33, №10. – P. 731–742.
34. Analgesia after caesarean delivery / N. J. McDonnell, M. L. Keating., N. A. Muchatuta [et al.] // *Anaesth Intensive Care*. – 2009. – Vol. 37. – P. 539–551.
35. Antimicrobial Properties on Non-Antibiotic Drugs in the Era of Increased Bacterial Resistance / M. Lagadinou, M. O. Onisor, A. Rigas [et al.] // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9, №3. – P. 107.
36. Bamigboye, A. A. Caesarean section wound infiltration with local anaesthetic for postoperative pain relief – any benefit? / A. A. Bamigboye, G. J. Hofmeyr // *South African Medical Journal*. – 2010. – Vol. 100, №5. – P. 313–319.
37. Bamigboye, A. A. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief / A. A. Bamigboye, G. J. Hofmeyr // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009. – Cd006954.
38. Baniceru, M. Chromatographic analysis of local anesthetics in biological samples / M. Baniceru, C. V. Manda, S. M. Popescu // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2011. – Vol. 54, №1. – P. 1–12.
39. Bilateral multi-injection iliohypogastric-ilioinguinal nerve block in conjunction with neuraxial morphine is superior to neuraxial morphine alone for postcesarean analgesia / A. Wolfson, A.J. Lee, R.P. Wong [et al.] // *Journal of clinical anesthesia*. – 2012. – Vol. 24, №4. – P. 298–303.
40. Blades, B. A method for control of postoperative pain / B. Blades, W.B. Ford // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. – 1950. – Vol. 91. – P. 524–526.

41. Capelle, W. Die Bedeutung des wundschmerzes und seiner ausschaltung fur dan ablauf der atmung bei laparoto-mierten / W. Capelle // Deutsche zeitschrift für chirurgie. – 1935. – Vol. 246. – P. 466.
42. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers / K. Knudsen, M. Beckman Suurkula, S. Blomberg [et al.] // British Journal of Anaesthesia. – 1997. – №78. – P. 507–514.
43. Chondrolysis after continuous intra-articular bupivacaine infusion: an experimental model investigating chondrotoxicity in the rabbit shoulder / A. H. Gomoll, R. W. Kang, J. M. Williams [et al.] // Arthroscopy. – 2006. – Vol. 22. – P. 813–819.
44. Colostrum ingested during the first day of life by exclusively breastfed healthy newborn infants / W. Jr. Santoro, F. E. Martinez, R. G. Ricco, S. M. Jorge // J Pediatr. – 2010. – Vol. 156, №1. – P. 29–32.
45. Comparison of local wound infiltration with ropivacaine alone or ropivacaine plus dexmedetomidine for postoperative pain relief after lower segment cesarean section / S. Bhardwaj, S. Devgan, D. Sood [et al.] // Anesthesia, Essays And Researches. – 2017. – Vol. 11, №4. – P. 940–945.
46. Comparison of the postoperative effect between epidural anesthesia and continuous wound infiltration on patients with open surgeries: A meta-analysis / H. Li, R. Chen, Z. Yang [et al.] // Journal of clinical anesthesia. – 2018. – Vol. 51, P. 20–31.
47. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations / K. Lassen M. Soop, J. Nygren [et al.] // Arch Surg. – 2009. – Vol. 144, №10. – P. 961–969.
48. Continuous subcutaneous instillation of bupivacaine compared to saline reduces interleukin 10 and increases substance p in surgical wounds after cesarean delivery / B. Carvalho, D. J. Clark, D. C. Yeomans [et al.] // Anesth Analg. – 2010. – Vol. 111, №6. – P. 1452–1459.
49. Continuous wound infiltration system for postoperative pain management in gynecologic oncology patients / B. Lee, K. Kim, S. Ahn [et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. – 2017. – Vol. 295, №5. – P. 1219–1226.

50. Continuous wound infusion and local infiltration analgesia for postoperative pain and rehabilitation after total hip arthroplasty / P. Fusco, V. Cofini, E. Petrucci [et al.] // *Minerva Anestesiologica*. – 2018. – Vol. 84, №5. – P. 556–564.

51. Current trends in local anesthesia in cosmetic plastic surgery of the head and neck: results of a German national survey and observations on the use of ropivacaine / T. Koepe, M. A. Constantinescu, J. Schneider, W. Gubisch // *Plast Reconstr Surg*. – 2005. – Vol. 115. – P. 1723–1730.

52. Dollberg, S. A comparison of intakes of breast-fed and bottle-fed infants during the first two days of life / S. Dollberg, S. Lahav, F. B. Mimouni // *J Am Coll Nutr*. – 2001. – Vol. 20, №3. – P. 209–211.

53. Drugs and lactation database LactMed. – Bethesda : National Library of Medicine (US) [Электронный ресурс]. – URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> (дата обращения 01.11.2020). – Текст : электронный.

54. Effect of dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine for wound infiltration in patients undergoing open gastrectomy: A prospective randomized controlled trial / H. Luan, P. Zhu, X. Zhang [et al.] // *Medicine Baltimore*. – 2017. – Vol. 96, №38. – P. e7950.

55. Effect of local wound infiltration with ketamine versus dexmedetomidine on postoperative pain and stress after abdominal hysterectomy, a randomized trial / S. A. Mohamed, D. M. Sayed, F. A. El Sherif [et al.] // *European journal of pain*. – 2018. – Vol. 22, №5. – P. 951–960.

56. Effect of wound infiltration with ropivacaine or bupivacaine analgesia in breast cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / K. W. Tam, S. Y. Chen, T. W. Huang [et al.] // *International Journal Of Surgery*. – 2015. – Vol. 22. – P. 79–85.

57. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized

controlled trials / S. S. Liu, J. M. Richman, R. C. Thirlby, C. L. Wu // *Journal of the American college of surgeons*. – 2006. – Vol. 203, №6. – P. 914–932.

58. Enhanced recovery after elective caesarean: a rapid review of clinical protocols, and an umbrella review of systematic reviews / E. Corso, D. Hind, D. Beever, [et al.] // *Pregnancy and Childbirth*. – 2017. – Vol. 17, №91.

59. Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery / D. Ortega, X. Viviani, A. M. Lorec [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 1999. – Vol. 43, №4. – P. 394–397.

60. Excretion of ropivacaine in breast milk during patient-controlled epidural analgesia after cesarean delivery / P.K. Matsota, S.L. Markantonis, M.Z. Fousteri [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2009. – №34. – P. 126–129.

61. Gadsden, J. Post-cesarean delivery analgesia / J. Gadsden, S. Hart, A. C. Santos // *Anesth Analg*. – 2005. – Vol. 101. – P. 62–69.

62. Guideline on anaesthesia and sedation in breastfeeding women 2020 / J. Mitchell, W. Jones, E. Winkley, S.M. Kinsella // *Anaesthesia*. – 2020. – Vol. 75, №11. – P. 1482–1493.

63. Guidelines for Postoperative care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations (Part 3) / G. A. Macones, A. B. Caughey, S. L. Wood [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Vol. 221, №3. – P. 247.e1-247.e9.

64. Gunter, J. B. Benefit and risks of local anesthetics in infants and children / J. B. Gunter // *Paediatr Drugs*. – 2002. – Vol. 4. – P. 649–672.

65. Haefeli, M. Pain assessment / M. Haefeli, A. Elfering // *Eur Spine J*. – 2006. – №15. – P. 17–24.

66. Hale, T. W. Medications and mothers milk online (MMM online). [Электронный ресурс]. – URL: <https://medsmilk.com> (дата обращения 01.11.2020). – текст : электронный.

67. Hendrickson, R. G. Is maternal opioid use hazardous to breast-fed infants? / R. G. Hendrickson, N. J. McKeown // *Clinical Toxicology*. – 2012. – Vol. 50. P. 1–14.

68. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naive patients in the postoperative period / E. C. Sun, B. D. Darnall, L. C. Baker, S. Mackey // *JAMA Intern Med.* – 2016. – №176. – P. 1286–1293.
69. Jensen, M. P. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods / M. P. Jensen, P. Karoly, S. Braver // *Pain.* – 1986. – Vol. 27, №1. – P. 117–126.
70. Johnson, S. M. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review / S. M. Johnson, B. E. Saint John, A. P. Dine // *Surg Infect (Larchmt).* – 2008. – №9. – P. 205–213.
71. Koehler H. M. Gas-liquid chromatography of local anesthetics and related compounds / H. M. Koehler, J. J. Hefferren // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 1964. – №53. – P. 745–747.
72. Kremer, E. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement / E. Kremer, J. H. Atkinson, R. J. Ignelzi // *Pain.* – 1981. – Vol. 10, № 2. – P. 241–248.
73. Local anaesthetic wound infiltration used for caesarean / X. Li, M. Zhou, X. Shi [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. Vol. 8, №6. – P. 10213–10224.
74. Local wound infiltration plus transversus abdominis plane (TAP) block versus local wound infiltration in laparoscopic colorectal surgery and ERAS program / C. Pedrazzani, N. Menestrina, M. Moro [et al.] // *Surgical Endoscopy.* – 2016. – Vol. 30, №11. – P. 5117–5125.
75. McAtamney, D. An in vitro evaluation of flow from multihole epidural catheters during continuous infusion with four different infusion pumps / D. McAtamney, C. O'Hare, J.P. Fee // *Anaesthesia.* – 1999. – Vol. 54, №7. – P. 664–669.
76. McLeod, G.A. Postoperative pain relief using thoracic epidural analgesia: outstanding success and disappointing failures / G.A. McLeod, H. Davies, N. Munnoch [et al.] // *Anaesthesia.* – 2001. – Vol. 56. – P. 75–81.
77. Mitra, S. Postoperative analgesia after wound infiltration with tramadol and dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine for lumbar discectomies: a randomized-

controlled clinical trial / S. Mitra, S. Purohit, M. Sharma // *Journal Of Neurosurgical Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 29, №4. – P. 433–438.

78. Morris, R. G. Regional blood flow as a determinant of drug pharmacokinetics – description of an animal model / R. G. Morris, A. Karatassas, A. Orfanos // *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. –1993 г. – №30. – P. 39–45.

79. Parietal analgesia decreases postoperative diaphragm dysfunction induced by abdominal surgery / M. Beaussier, El'Ayoubi, M. Rollin [et al.] // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2009. – Vol. 34. – P. 393–397.

80. Park, K. K. A Review of Local Anesthetics: Minimizing Risk and Side Effects in Cutaneous Surgery / K. K. Park, V. R. Sharon // *Dermatologic Surgery*. – 2017. –Vol. 43, №2. – P. 173–187.

81. Patel, S. D. Local anaesthetic techniques for post-caesarean delivery analgesia S. D. Patel, N. Sharawi, P. Sultan // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. – 2019 – №40. – P. 62–77.

82. Persistent opioid use following cesarean delivery: patterns and predictors among opioid-naïve women / B. T. Bateman, J. M. Franklin, K. Bykov [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecol Gynecology*. – 2016. Vol. 215, №3. – P. 353.e1–353.e18.

83. Postoperative analgesia using bupivacaine wound infiltration with intravenous tramadol or dexamethasone following obstetric spinal anaesthesia / N. P. Edomwonyi, M. O. Osazuwa, O. I. Iribhogbe [et al.] // *Nigerian journal of clinical practice*. – 2017. – Vol. 20, №12. – P. 1584–1589.

84. Predictors for Moderate to Severe Acute Postoperative Pain after Cesarean Section / N. C. Borges, L. V. Pereira, L. A. de Moura [et al.] // *Pain Research and Management*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–6.

85. Preperitoneal or subcutaneous wound catheters as alternative for epidural analgesia in abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis / T. H. Mungroop, M. J. Bond, P. Lirk [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 2019. – Vol. 269, №2. – P. 252–260.

86. Razavi, B. M. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics / B. M. Razavi, B. S. Fazly Bazzaz // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. – 2019. – Vol. 38, №6. – P. 991–1002.
87. Reinikainen, M. Continuous wound infiltration with ropivacaine for analgesia after caesarean section: a randomised, placebo-controlled trial / M. Reinikainen, S. Syväoja, K. Hara // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2014. – Vol. 58, №8. – P. 973–979.
88. Ropivacaine Plasma Concentrations after 192-Hour High Dose Epidural Ropivacaine Infusion in a Pediatric Patient without Side Effects / G. Van de Vossenberg, S. van der Wal, A. Müller [et al.] // *Case reports in anesthesiology*. – 2018. – Article ID 9150980.
89. Ropivacaine plasma concentrations during 120-hour epidural infusion / D. Wiedemann, B. Mohlnickel, E. Staroske [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2000. – Vol. 85, №6. – P. 830–835.
90. Ropivacaine wound infiltration for pain management after breast cancer mastectomy: a population pharmacokinetic analysis / C. Riff, R. Guilhaumou, A. Marsot [et al.] // *Clinical Pharmacology In Drug Development*. – 2018. – Vol. 7, №8. – P. 811–819.
91. Rosenberg, P. H. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept / P. H. Rosenberg, B. T. Veering, W. F. Urmey // *Reg. Anesth. Pain Med*. – 2004. – №29. – P. 564–575.
92. Rowe, H. Maternal medication, drug use, and breastfeeding / H. Rowe, T. Baker, T. W. Hale // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. – 2015. – Vol. 24, №1. – P. 1–20.
93. Safety of 96-hour incision-site continuous infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after bowel cancer resection / O. H. Corso, R. G Morris., P. J. Hewitt [et al.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2007. – Vol. 29. – P. 57–63.
94. Scott, N. B. Wound infiltration for surgery / N. B. Scott // *Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 1. – P. 67–75.

95. Singh, S. Post-operative analgesic effect of dexmedetomidine administration in wound infiltration for abdominal hysterectomy: A randomised control study / S. Singh, C. Prasad // *Indian Journal Of Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 61, №6. – P. 494–498.
96. Statement on Resuming Breastfeeding after Anesthesia. Committee of Origin: Obstetric Anesthesia. Approved by the ASA House of Delegates on October 23, 2019: [сайт]. – URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/statement-on-resuming-breastfeeding-after-anesthesia> (дата обращения 01.11.2020). – Текст : электронный.
97. Stela, M. Quality of analgesia with multi-versus two few-hole catheters in patients after colorectal surgery / M. Stela // *Periodicum biologorum*. – 2011. – Vol. 113, №2. – P. 213–216.
98. Stratford, A. F. Effect of lidocaine and epinephrine on *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model of surgical wound infection / A. F. Stratford, D. E. Zoutman, J. S. Davidson // *Plast Reconstr Surg*. – 2002. – №110. – P. 1275–1279.
99. Sutton, C. D. Optimal Pain Management After Cesarean Delivery / C. D. Sutton, B. Carvalho // *Anesthesiology Clin*. – 2017. – Vol. 35, №1. – P. 107–124.
100. Swati, S. Post-operative analgesic effect of dexmedetomidine administration in wound infiltration for abdominal hysterectomy: A randomised control study / S. Swati, P. Chandrakant // *Indian journal of anaesthesia*. – 2017. – Vol. 61, №6. – P. 494–498.
101. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery / N.T. Ventham, M. Hughes, S. O'Neill [et al.] // *The British Journal Of Surgery*. – 2013. – Vol. 100, №10. – P. 1280–1289.
102. Systematic review of the systemic concentrations of local anaesthetic after transversus abdominis plane block and rectus sheath block / J. Rahiri, J. Tuhoe, D. Svirskis [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 118, №4. – P. 517–526.
103. The effect of the addition of the effect of the addition of epinephrine on early systemic absorption of epidural ropivacaine in humans / B.B. Lee, W. D. Ngan Kee, J. L. Plummer [et al.] // *Anesthesia and Analgesia*. – 2002. – Vol. 95, №5 – P. 1402–1407.

104. The efficacy of ilioinguinal and iliohypogastric nerve block for postoperative pain after caesarean section / M. Sakali, A. Ceyhan, H.Y. Uysal [et al.] // *Journal of Research in Medical Sciences*. – 2010. – Vol. 15, №1. – P. 6–13.

105. The efficiency of topical anesthetics as antimicrobial agents: A review of use in dentistry / T. Kaewjiaranai, R. L. Srisatjaluk, W. Sakdajeyont [et al.] // *Journal of dental anesthesia and pain medicine*. – 2018. – Vol. 18, №4. – P. 223–233.

106. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients / C. N. Sessler, M. S. Gosnell, M. J. Grap [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 166, №10. – P. 1338–1344.

107. UK Drugs in Lactation Advisory Service (UKDILAS). UK Medicines Information Specialist Pharmacy Service: [сайт]. – URL: <https://www.sps.nhs.uk/articles/ukdilas> (дата обращения 01.11.2020). – Текст : электронный.

108. UK Drugs in Lactation Advisory Service (UKDILAS). Which weak opioids can be used during breastfeeding? Considering the evidence for codeine, dihydrocodeine and tramadol. – 2018. [сайт]. – URL: <https://www.sps.nhs.uk/articles/codeine-and-breastfeeding-is-it-safe-and-what-are-the-alternatives> (дата обращения 01.11.2020). Текст : электронный.

109. Variability of performance of wound infusion catheters / B. Hansen, B. D. Lascelles, A. Thomson [et al.] // *Veterinary Anaesthesia And Analgesia*. –2013. – Vol. 40, №3. – P. 308–315.

110. World Health Organization. Implementation guidance: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services – the revised Baby-friendly Hospital Initiative. – 2018. [сайт]. – URL: <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/bfhi-implementation/en/> (дата обращения 01.11.2020). – Текст : электронный.

111. 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.

112. Zahn, P.K. Incision-induced changes in receptive field properties of rat dorsal horn neurons / P.K. Zahn, T.J Brennan // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 91. – P. 772–785.

113. Zink, W. Local anesthetic myotoxicity / W. Zink, B.M. Graf // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2004. – Vol. 29. – P. 333–340.