

Д.Р.Абдурахмонова
Ассистентка кафедры Анестезиологии-реаниматологии
и скорой медицинской помощи
Андижанский государственный медицинский институт
М.А.Алижорова
Студентка 5 курса Педиатрического факультета
Андижанский государственный медицинский институт

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АНЕСТЕЗИИ ПРОПОФОЛОМ В СРАВНЕНИИ С АНЕСТЕЗИЕЙ СЕВОФЛУРАНОМ

Резюме.

Цель. Послеоперационная анальгезия остается проблемой, особенно у детей. Мы предполагаем, что пациенты, кому была проведена анестезия севофлураном, испытывают более сильную послеоперационную боль, чем пропофолом.

Пропофол оказывает неспецифическое действие на уровне липидных мембран нейронов ЦНС. Не оказывает первоначального возбуждающего действия. Выход из анестезии обычно не сопровождается головной болью, послеоперационной тошнотой и рвотой. У большинства пациентов общая анестезия наступает через 30–60 с.

Дизайн: Рандомизированное, проспективное, двойное слепое исследование.

Ключевые слова. Пропофол; севофлюран; послеоперационная анальгезия; дети.

Введение. За последние десятилетия сфера педиатрической боли сильно изменилась. Однако количество детей, испытывающих послеоперационную боль от умеренной до сильной остается значительной, даже при применении анальгетиков [1,2]. Необлегченная боль у ребенка в

детстве может повысить уязвимость к боли в дальнейшей жизни [3].

Лечение боли комплексное и включает предоперационный, периоперационный и послеоперационный периоды. Настоящее исследование было сосредоточено на влиянии периоперационных анестетиков на послеоперационную боль у детей. Недавние исследования показали, что общие анестетики активируют ноцицептивные нейроны и участвуют в послеоперационном восприятии боли. Ингаляционные анестетики, включая севофлуран, могут вызывать гипералгезию и усугублять периферическую и центральную сенсibilизацию в ответ на тепло, давление или хирургический разрез [4,5]. Пропофол – внутривенный анестетик короткого действия с быстрой индукцией и выходом, широко используемый в общей анестезии. Пропофол оказывает различное действие на боль, подавляет ноцицептивную передачу в нейронах и уменьшает продолжающийся ноцицептивный барьер. Показано, что пропофол связан со значительно меньшей частотой болей в раннем послеоперационном периоде [6,7].

Наша гипотеза заключалась в том, что анестезия пропофолом снижает восприятие боли в раннем послеоперационном периоде по сравнению с севофлураном у детей, перенесших один тип хирургических процедур - герниопластику. Первичным результатом этого исследования была интенсивность послеоперационной боли, оцененная с помощью шкалы боли Faces Pain Scale (FPS) [8] через 2 часа после операции.

Методы исследования. Это проспективное рандомизированное двойное слепое исследование было одобрено комитетом по этике нашего учреждения, и от родителей каждого участника было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в 2022-2023 гг. и в отделении детской хирургии и АРИТ Андиганского областного многопрофильного медицинского центра. Объектами исследования были 88 детей в возрасте от 3 до 6 лет, физического состояния пациента перед

операцией I или II по Американскому обществу анестезиологов (ASA). (рис. 1). Дети были случайным образом распределены в одну из двух групп с использованием таблицы случайных чисел, сгенерированной компьютером. Для одного вида хирургического вмешательства - пластики паховой грыжи они получали либо пропофоловую (группа П, N = 46), либо севофлюрановую (группа S, N = 42) анестезию. Пациенты исключались из исследования, если у них была известная аллергия на какой-либо из препаратов, участвовавших в исследовании, если у них наблюдались какие-либо признаки предоперационной тревоги или послеоперационного возбуждения, или если у них был физический статус по ASA выше II. Каждому ребенку проводилась премедикация пероральным мидазоламом (0,3 мг/кг) за 30 минут до индукции анестезии. Внутривенный катетер был установлен обеим группам детей до индукции анестезии. Пациенты были случайным образом распределены в одну из двух групп: группу пропофола (группа P) с индукцией и поддержанием пропофола и группу севофлурана (группа S) с индукцией и поддержанием севофлурана. В группе P после ударной дозы пропофола 2,5 мг/кг следовали инфузии 15 мг/кг/ч в течение первых 15 минут, 13 мг/кг/час в течение 15-20 минут, 11 мг/кг/час в течение 20 минут. -30 минут, и 9 мг/кг/ч с 30 минут до конца операции, и смесь 50:50 N₂O и O₂. В группе S масочную индукцию проводили севофлюраном (4-6%), а затем 1,5-2% севофлюраном в смеси 50:50 N₂O и O₂. Во время индукции каждый ребенок также получал фентанил внутривенно (3 мг /кг). Все дети перед хирургическим разрезом получали парацетамол в дозе 40 мг/кг ректально. Дыхательные пути были защищены ларингеальной маской. На протяжении всей операции проводилась искусственная вентиляция легких с контролем давления. В конце операции и перед окончательным ушиванием кожи края раны инфильтрированы 0,5% раствором бупивакаина. Анестезия была прекращена после наложения последнего шва. У каждого ребенка

ларингеальную маску снимали при самостоятельном дыхании (на 100% кислороде) и восстановлении рефлексов дыхательных путей. В каждом случае мы регистрировали частоту сердечных сокращений, артериальное давление, насыщение артериальной крови O₂ и концентрацию CO₂ в конце выдоха (Comract 5XL, Medical ECONET, Марл, Германия) через фиксированные промежутки времени на протяжении всей операции. Глубину гипноза контролировали с помощью BIS A-2000 (Aspect Medical System, Норвуд, Массачусетс, США) с целью 40-60.

Первичным результатом была интенсивность боли в состоянии покоя, оценка с помощью FPS (по пяти рисункам лиц: 0 = нет боли, 5 = сильная боль) в течение 2 часов в отделении после анестезиологического ухода. Оценку боли регистрировали в момент времени 0 и каждые 10 минут в течение 2х часов. Вторичными исходами были время восстановления и нежелательные явления. Время восстановления определяли как время до открытия глаз по команде или время первой реакции на команду после анестезии.

В каждом случае анестезиолог, не знакомый с техникой анестезии, непрерывно записывал оценку боли в течение 2 часов после восстановления в отделении интенсивной терапии. Для каждого ребенка проводилась оценка боли. Детей считали имеющими боль, если у них был балл > 2.



Рисунок 1. Схема пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1

Демографические данные, продолжительность операции и анестезии, время восстановления и результаты оценки боли с использованием шкалы боли в лице (FPS) и заболеваемость в группах пропофола и севофлурана (группы P и S)

Признак	Группа P (N=46)	Группа S (N=42)	Значение P
Возраст (лет)	4,0 ± 1,5	4,0 ± 1,6	0,872
Вес (кг)	15,7 ± 4,3	15,4 ± 5,1	0,928
Пол (Ж/М)	21/25	22/20	0,945
ASA (I/II)	23/23	22/20	0,905
Длительность операции (мин)	41 ± 12	38 ± 18	0,785
Длительность анестезии (мин)	68 ± 23	59 ± 28	0,756
Время восстановления (мин)	16,5 ± 5,4	10,1 ± 1,3	< 0,001*
Баллы FPS	1,2 ± 0,6	4,3 ± 1,5	< 0,001*
Боль (%)	4,5	24,3	< 0,05*

* Значительный.

ASA = Физический статус Американского общества анестезиологов (ASA).

Побочные эффекты после восстановления включали брадикардию, сильный кашель, гиперсаливацию, ларингоспазм, тошноту и рвоту. Чтобы исследование было двойным слепым, в каждом случае привлекались два отдельных анестезиолога. Первый анестезиолог собрал следующие данные: возраст, вес, премедикация, тип анестезии, продолжительность операции и анестезии. В отделении интенсивной терапии второй анестезиолог наблюдал и собирал следующие данные: время восстановления, боль и нежелательные явления.

Расчет размера выборки был основан на первоначальном пилотном исследовании, в котором стандартное отклонение внутри каждой группы составляло примерно 1,0. Чтобы иметь мощность 0,80 при уровне $\alpha = 0,01$ и обнаружить разницу не менее 1,0 балла FPS, нам потребовалось 42 пациента в каждой группе. Мы добавили 10%, затем включили по 46 пациентов в каждую группу. Демографические данные (возраст, пол и вес), продолжительность операции, среднее время восстановления и интраоперационные данные представлены как средние, а различия между двумя группами анализировались с использованием парных t -тестов. Оценка боли и частота нежелательных явлений анализировались с использованием критерия ранговой суммы Уилкоксона, точного критерия Фишера и критерия χ^2 теста. $P < 0,05$ считалось значимым.

Полученные результаты. Группа P (N = 46) составляла 52% от общего числа детей в исследовании, а группа S (N = 42) – 48%. Достоверных различий между двумя группами исследования по возрасту, полу, весу, доле пациентов с физическим статусом ASA I и II или типу операции не было ($P > 0,05$, таблица 1). Среднее время восстановления в группе S было значительно короче, чем в группе P ($10,1 \pm 1,3$ и $16,5 \pm 5,4$ минуты соответственно, $P < 0,01$). В Таблице 1 показаны результаты по скорости выхода из наркоза. В группе S была значительно более высокая

доля пациентов, у которых наблюдалась боль, чем в группе Р (24,3% против 4,5%, $P < 0,05$). Показатель FPS был выше в группах севофлурана ($3,4 \pm 1,5$ против $1,2 \pm 0,6$ соответственно, $P < 0,001$) (таблица 1) (рисунок 2). Первый анальгетик вводили сразу после операции и повторяли в соответствии со шкалой боли в группе S. В первые 120 минут в группе Р не было необходимости давать анальгетик (рисунок 2).

В таблице 2 приведены частоты различных побочных эффектов, отмеченных в двух группах. У двух пациентов (4,3%) в группе Р и у 9 (21%) в группе S развилась послеоперационная тошнота. Эти различия были существенными. У детей, находящихся под наркозом севофлураном, частота рвоты была выше (31%), чем у остальных пациентов. Эти различия были существенными.

Обсуждение. В нашем исследовании дети, получившие анестезию пропофолом и фентанилом, сообщали о меньшей боли в раннем послеоперационном периоде, чем дети, анестезированные севофлураном и фентанилом. В группе севофлурана наблюдалась значительно более высокая частота пациентов, у которых наблюдалась боль, чем в группе пропофола (24,3% против 4,5%, $P < 0,05$). Показатель FPS также был выше у пациентов, анестезированных севофлураном и фентанилом, чем пропофолом и фентанилом ($P < 0,001$).

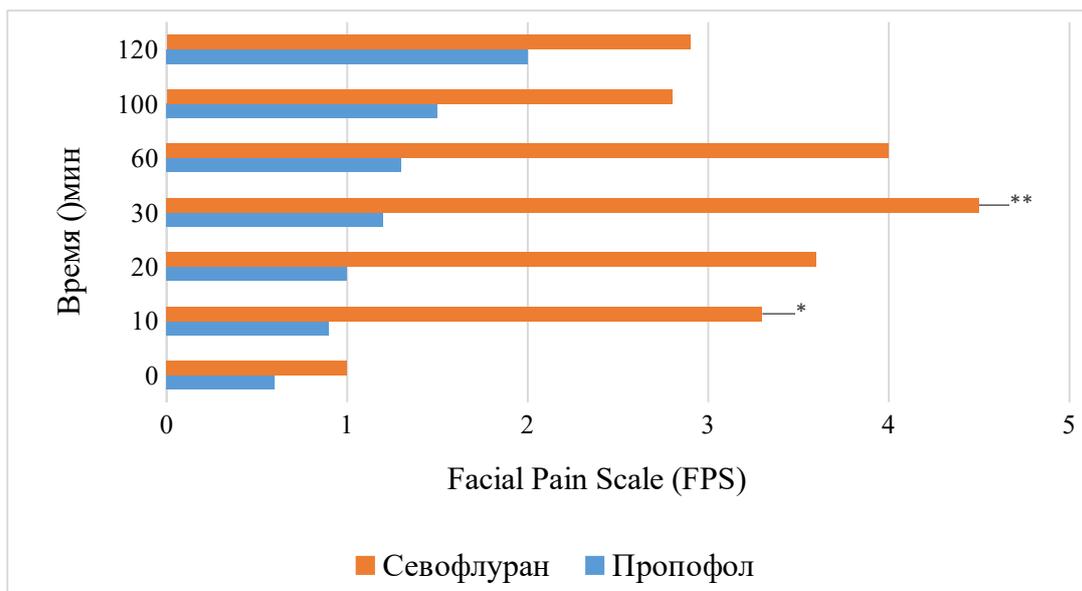


Рисунок 2. Шкала боли в лице (FPS) в группах пропофола и севофлурана (группы P и S).

* Впервые введен дополнительный анальгетик.

** Введен второй дополнительный анальгетик.

Таблица 2.

Побочные эффекты, отмеченные в двух исследовательских группах

Побочный эффект	Пропофол (N=46)	Севофлуран (N=42)	Значение P
Гипотензия	6	5	0,924
Брадикардия	7	5	0,864
Кашель	6	5	0,924
Ларингоспазм	0	0	-
Гиперсаливация	3	4	0,924
Послеоперационная тошнота	2	9	< 0,001*
Послеоперационная рвота	2	13	< 0,001*

* Значительный.

Анальгетические свойства пропофола были впервые описаны на культурах нейронов или экспериментальных моделях животных [9-10]. Пропофол потенцирует ГАМК – опосредованную передачу за счет взаимодействия с рецепторным комплексом ГАМК и ингибирует

полисинаптические возбуждения, возможно, за счет ингибирования высвобождения возбуждающих нейромедиаторов. Однако считается, что эти экспериментальные модели не могут быть экстраполированы на человека и не обеспечивают надежного подтверждения анальгетического эффекта пропофола в клинической практике.

В нескольких исследованиях изучались обезболивающие свойства пропофола у здоровых добровольцев с экспериментально вызванной острой болью. Анкер-Моллер и др. обнаружили, что у здоровых людей пропофол повышает болевой порог и уменьшает амплитуду вызванного потенциала, когда повреждающий раздражитель создается аргонлазерной стимуляцией. Недавно Bandschapp et al. [11] продемонстрировали кратковременные анальгетические свойства пропофола, но не его растворителя.

В литературе по оценке послеоперационной боли не рассматривается возможное влияние общих анестетиков на послеоперационную боль. Недавние исследования Cheng et al. [6] и Тан Т и др. [7] показали, что анестезия пропофолом уменьшает послеоперационную боль, но в этих исследованиях величина эффекта и степень статистической значимости были небольшими ($P < 0,01$). Ченг и др. обнаружили, что пациенты, анестезированные изофлураном, сообщали о большей послеоперационной боли, чем те, кто был анестезирован пропофолом ($P < 0,01$), а послеоперационное использование опиоидов было выше у тех, кто был анестезирован изофлураном ($P < 0,05$). В другом исследовании Тана и др. женщины, перенесшие гистерэктомию или миомэктомию, подвергались анестезии изофлураном и сообщали о более высокой интенсивности боли ($P < 0,01$) и потребляли больше морфина в течение первых 24 часов по сравнению с женщинами, анестезированными пропофолом ($P < 0,05$). Наше исследование подтверждает выводы двух недавних исследований. С помощью простого дизайна мы продемонстрировали более значительную

разницу ($P < 0,001$) в восприятии боли в течение первых 2 часов после операции между группами пропофола и севофлурана.

Пропофол с опиоидными анальгетиками или барбитуратами оказывает антиноцицептивное действие [11]. В исследовании влияния пропофола на гипералгезию, индуцированную ремифентанилом, пропофол мог уменьшать гипералгезию, индуцированную ремифентанилом [12].

Напротив, некоторые исследования на животных показали, что летучие анестетики оказывают двухфазное воздействие на болевую чувствительность. Они повышают чувствительность к боли при более низких концентрациях, возникающих при выходе из наркоза. Это усиление боли опосредовано модуляцией центральной адренергической и холинергической передачи. Однако летучие анестетики в более высоких концентрациях, близких к анестезирующим, могут облегчить боль [5].

Анальгетический эффект пропофола может быть обусловлен его действием на рецепторы G-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа A [8], тогда как ингаляционные анестетики действуют на различные рецепторные системы, в том числе на ГАМК- A, N-метил-D-аспартат (NMDA), и рецепторы ацетилхолина. Таким образом, пропофол, по-видимому, действует преимущественно на один рецептор, а ингаляционные анестетики действуют на многие рецепторы, но неясно, какие из этих действий важны. Однако данные, свидетельствующие о том, что пропофол обладает анальгетической активностью, остаются неопределенными [13].

Наше исследование отличалось от предыдущих исследований, поэтому мы выбрали пациентов детского возраста, перенесших один вид хирургического вмешательства – герниопластику. Мы измеряли боль в раннем послеоперационном периоде, в первые 120 минут во время и после выхода из наркоза, поскольку интенсивность боли считается большей у детей в этот период. Детям из группы пропофола на тот момент не

требовалось никаких дополнительных анальгетиков. Время восстановления было короче в группе пропофола, а частота тошноты и рвоты была ниже.

Использованная нами тотальная внутривенная анестезия пропофолом и опиоидами стала популярной в нашей стране, особенно при коротких хирургических вмешательствах. Дополнительные преимущества этого вида анестезии включают: отсутствие необходимости использования испарителя для введения ингаляционных препаратов, быстрое время восстановления и снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты. Значительное уменьшение послеоперационной боли и снижение употребления опиоидов обеспечивают более раннюю мобилизацию, уменьшение побочных эффектов наркотиков и более раннюю выписку из стационара.

У этого исследования было несколько ограничений. Во-первых, боль оценивалась только в течение первых 2 часов после операции, но не позже. Данные об интенсивности боли следует представлять за первые 24 часа в дальнейшем. Во-вторых, мы не оценивали влияние анестезии пропофолом на послеоперационную боль у пациентов, перенесших другие хирургические процедуры, а наши пациенты проходили герниопластику. В-третьих, использование биспектрального (BIS) мониторинга. Мониторинг BIS может сократить использование ингаляционных анестетиков, и пациенты получают более легкую анестезию, чем при отсутствии мониторинга BIS [14]. Исследование без мониторинга BIS может оказаться полезным.

Заключение. Мы пришли к выводу, что дети, анестезированные пропофолом во время операции по герниопластике, испытывают меньшую боль, чем пациенты, анестезированные севофлураном. Механизм действия при послеоперационной боли у детей, находящихся под анестезией пропофолом, требует дальнейшего выяснения.

Литература:

1. Берде С.Б., Сетна Н.Ф. Анальгетики для лечения боли у детей. // N Engl J Med - 2002. // № 347. – С.1094-1103.
2. Ховард Р., Картер Б., Карри Дж. и др. //Ассоциация детских анестезиологов Великобритании и Ирландии. Оценка боли. // Педиатр Анест. - 2008. № - 18 (приложение 1). – С.14-8.
3. Рони Р.Ю., Фортъе М.А., Чорни Дж.М., Перрет Д., Кейн З.Н. //Послеоперационное лечение боли у родителей: отношение, оценка и лечение. // Педиатрия. – 2010. -№ 125. –С.1372-8.
4. Чжан Ю, Эгер Э.И. (2-й), Даттон Р.К., Соннер Дж.М. //Ингаляционные анестетики оказывают гипералгетическое действие при концентрации альвеолярного анестетика 0,1 минимальной. // Анест Аналг. – 2000. -№91. – С.462-466.
5. Роули Т.Дж., Дэниел Д., Флад П. //Роль адренергической и холинергической передачи в усилении боли, вызванной летучими анестетиками. //Анест Аналг. – 2005. -№100. –С.991-995.
6. Ченг С.С., Йе Дж., Флуд П. // Анестезия имеет значение: пациенты, анестезированные пропофолом, испытывают меньшую послеоперационную боль, чем те, кто анестезирован изофлураном.//Анест Аналг 2008. -№106. –С.264-269.
7. Тан Т., Бхиндер Р., Кэри М., Бриггс Л. //Пациенты дневной хирургии, анестезированные пропофолом, испытывают меньшую послеоперационную боль, чем пациенты, анестезированные севофлураном. //Анест. Аналг. – 2010. - №111. –С.83-85.
8. Хантер М., Макдауэлл Л., Хеннесси Р., Кэсси Дж. //Оценка шкалы боли Faces Pain Scale у маленьких детей. // Ж.. Управление симптомами боли. – 2000. -№20. –С.122-129.
9. Кингстон С., Мао Л., Ян Л. и др. //Пропофол ингибирует фосфорилирование субъединиц NR1 N-метил-D-аспаратного рецептора в

нейронах. // Анестезиология. -2006. - №104. –С.763-769.

10. Ван Дж.П., Го З. //Пропофол подавляет активацию специфического ноцицептивного нейрона в парафасцикулярном ядре таламуса, вызванную окклюзией коронарной артерии у крыс. //Eur J Anaesth. – 2009. -№26. –С. 60-65.

11. Бандшапп О., Филитц Дж., Имсен Х. и др. //Анальгетические и антигипералгетические свойства пропофола на модели боли у человека. //Анестезиология. – 2010. -№113. – С.421-428.

12. Шин С.В., Чо А.Р., Ли Х.Дж. и др. //Поддерживающая анестезия во время анестезии на основе ремифентанила может повлиять на послеоперационный контроль боли после операции по поводу рака молочной железы. //Br J Анест. – 2011. -№105. –С.661-667.

13. Шафер С.Л., Нехендзи В. // Анестезия имеет значение: статистическая аномалия или новая парадигма? //Анест Аналг. – 2008. -№106. –С.3-4.

14. Хасани А., Джашари Х., Гаши В., Дервиши А. // Пропофол и послеоперационная боль: систематический обзор и метаанализ . /В: Рац ГБ, Ноэ СЕ, ред. // Управление болью – текущие проблемы и мнения. //Риека, Хорватия: InTech. – 2012. -С.223-42.