

## ПРИМЕНЕНИЕ КЕТАМИНА ДЛЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭПИДУРАЛЬНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Г.Г. Карапетян

ОНЦ им. В. А. Фанарджяна МЗ РА  
375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76

*Ключевые слова:* послеоперационная боль, эпидуральный кетамин

Общезвестно, что эндокринные, обменные и воспалительные реакции, развивающиеся в ответ на хирургические вмешательства, обуславливают формирование различных вариантов физиологических изменений, которые объединяются понятием "хирургическая стрессовая реакция", которая может проявляться различными метаболическими сдвигами.

В последние годы существенно возрос интерес к проблеме послеоперационной боли и методам борьбы с ней, что обусловлено появлением современных эффективных методов анальгезии и необходимостью адекватного обезболивания в послеоперационной реабилитации пациентов. Традиционная практика внутримышечного введения опиоидов дает неудовлетворительные результаты.

Продолжительная эпидуральная анальгезия с сочетанным использованием опиоидов и неконкурентного блокатора NMDA-рецепторов – кетамина представляется на сегодняшний день наиболее доступным и адекватным методом послеоперационного обезболивания. Механизмы, посредством которых осуществляется кетаминовая анальгезия, включают как центральные, так и периферические точки приложения. Кетамин связывается стереоспецифически, ослабляя чувствительность NMDA-рецепторов, а также взаимодействуя с холинэргическими и адренэргическими системами.

Цель данного исследования заключалась в изучении изменений клинических, клинико-функциональных и гормональных показателей при проведении послеоперационного обезболивания различными методами эпидуральной анальгезии с использованием кетамина и его смесей с наркотическими анальгетиками у больных, подвергшихся онкохирургическим брюшнополостным и урогинекологическим операциям.

### Материал и методы

Исследования проведены у 193 больных онкохирургического профиля, оперированных в период 1995–2000 гг. в ОНЦ МЗ им. В. А. Фанарджяна.

Больные были в возрасте от 15 до 88 лет и соответствовали I – III классам физического статуса по классификации ASA.

Оперативные вмешательства по характеру и травматичности были разделены на три группы:

**I ГРУППА** – наиболее обширные и травматичные оперативные вмешательства (варианты резекций пищевода и желудка, комбинированные и реконструктивные операции на органах брюшной полости);

**II ГРУППА** – менее травматичные оперативные вмешательства (в печеночно - билиарной зоне, на тонкой и толстой кишке, удаление опухолей брюшной полости);

**III ГРУППА** – оперативные вмешательства урогинекологического плана.

Совместно с предупреждающим эпидуральным обезболиванием проводилась комбинированная мультимодальная сбалансированная анестезия, которая во всех группах проводилась по единой методике для исключения влияния типа интраоперационного обезболивания на течение послеоперационного периода.

После окончания операции и предъявления больными жалоб на боли интенсивностью более 3 баллов по шкале VAS эпидурально болюсно через дооперационно установленный эпидуральный катетер проводились:

*БЭАК – болюсная эпидуральная аналгезия кетамином* – проведена у 28 пациентов (I гр.– 10, II гр.– 10, III гр.– 8 больных) введением кетамина (0,5 мг/кг массы), разведенного в 10,0 мл изотонического раствора натрия хлорида.

*БЭАНА - болюсная эпидуральная аналгезия наркотическими анальгетиками* – введение 1% раствора морфина гидрохлорида из расчета 0,05–0,1 мг/кг массы в зависимости от уровня катетеризации эпидурального пространства, разбавленного в 10,0 мл изотонического раствора натрия хлорида – проведена у 32 пациентов: (I гр.– 11, II гр. – 12, III гр.– 9 больных).

*БЭАКНА – болюсная эпидуральная аналгезия смесью кетамина и наркотических анальгетиков* – введение смеси кетамина (0,3 мг/кг массы) с 1% раствором морфина гидрохлорида из расчета 0,01 мг/кг массы, разведенной в 10,0 мл изотонического раствора натрия хлорида – проведена у 45 пациентов (I гр.– 15, II гр.– 23, III гр.– 7 больных).

*ПЭИКНА – пролонгированная эпидуральная инфузия смеси кетамина с наркотическими анальгетиками* - проведена у 88 пациентов (I гр.– 45, II гр.– 36, III гр.– 7 больных) из расчета: смесь кетамина (1 мг/кг/сут) с 1% раствором морфина гидрохлорида (0,02 мг/кг/сут), разведенными в 24 мл изотонического раствора натрия хлорида для непрерывного 24-часового введения через инфузомат со скоростью 1 мл/час. Все больные послеоперационный период проводили в отделении анестезиологии и реанимации.

У больных всех групп в до-, интра- и послеоперационном периодах проводился детализированный клинично-инструментальный мониторинг показателей периферической гемодинамики, дыхания, степени аналгезии и седации, а также изменений концентрации гормонов коры надпочечников. Показатели систолического артериального давления (АД сист.), диастолического (АД диаст.), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), а также жалоб на болевые ощущения определялись на следующих этапах: в доопера-

ционном периоде (исход), спустя 1ч после завершения операции и анестезиологического пособия, а затем – через каждые 2ч на протяжении всего послеоперационного периода. Изменения гормональных показателей стресс-реакции организма определяли дооперационно (I этап), сразу после поступления больного в отделение реанимации (II этап), а также каждый послеоперационный день в утренние часы с 9<sup>00</sup> до 12<sup>00</sup> (III–V этапы). Все полученные результаты были подвергнуты статистической компьютерной обработке с использованием программы SPSS. Различия считались достоверными при  $P \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исходя из характера перенесенных хирургических вмешательств, больные всех обследованных нами групп испытывали чувство боли, интенсивность которой находилась в прямой зависимости не только от типа перенесенной операции, но в большей степени – от качества и типа послеоперационного обезболивания. Нами была произведена попытка не только оценить болевой уровень, но и вынести должную оценку качеству различных типов проведенного обезболивания. Подобное наблюдение позволило прийти к выводу, что при методике послеоперационного обезболивания ПЭИКНА больные нуждались в анальгезии в наиболее короткие сроки (после чего болевые ощущения ими практически не регистрировались), тогда как при БЭАНА или БЭАК потребность в обезболивании по длительности сроков превосходила все другие типы анальгезии.

В процессе исследования нами также было выявлено, что при использовании различных методик эпидурального обезболивания должный уровень анальгезии, равно как длительность воздействия препарата при однократном его введении, занимали различные интервалы времени. Полученные данные позволяли заключить, что при использовании методики БЭАНА регистрировалась наибольшая длительность анальгетического эффекта по сравнению с двумя прочими методиками боллюсного обезболивания, однако, должный уровень обезболивания наступал значительно позже, чем при прочих способах обезболивания. Промежуточную, но, с нашей точки зрения, более выигрышную позицию в данном отношении занимала методика БЭАКНА, поскольку анальгетический эффект достигался сравнительно быстро, а уровень обезболивания поддерживался в течение относительно длительного промежутка времени.

Исключительная и неоспоримая приоритетность принадлежала в данном аспекте методике ПЭИКНА, поскольку начатое уже в операционной непрерывное введение лекарственной смеси позволяло избегать возобновления болей у пациента, а уровень анальгезии при этом носил стойкий и удовлетворяющий пациентов характер.

Сопоставление же прочих методик приводит к выводу, что при боллюсной эпидуральной анальгезии кетамин (БЭАК) в наименьшей степени (по сравнению с прочими методиками анальгезии) достигается должная степень послеоперационного обезболивания; пациенты нуждаются не только в длительном (трое суток и более) введении препаратов, но и в дополнительном внутримышечном введении наркотических анальгетиков.

Применение методики БЭАКНА имеет свои преимущества по сравнению с БЭАК и БЭАНА (достижение удовлетворительной степени обезболивания, более короткие сроки проведения анальгезии, значительное уменьшение частоты проявлений нежелательных побочных явлений, меньший расход препаратов), однако, значительно проигрывает по отношению к ПЭИКНА, исходя из ряда соображений:

- 1) в связи с выведением препаратов из организма при болюсном их введении у больных время от времени регистрируется усиление болевого синдрома, что является нежелательным фактором стресса в послеоперационном периоде;
- 2) потребность больными в обезболивании испытывается на протяжении более длительного периода;
- 3) концентрации используемых препаратов при данных методиках значительно выше, нежели при ПЭИКНА, что демонстрирует экономические преимущества последней.

Одним из наиболее известных клиницистам клинических проявлений при проведении эпидуральной анестезии является артериальная гипотония. В задачи нашего исследования входило установление состояния тонуса сосудов артериального русла (т.е. его клинического проявления – артериального давления) при применении различных методик послеоперационной эпидуральной анальгезии.

Согласно полученным результатам, при использовании всех четырех методик послеоперационного обезболивания мы регистрировали снижение артериального давления, которое, однако, носило неоднозначный характер при различных фармакологических комбинациях препаратов и методиках их применения.

Наиболее выраженная и длительная артериальная гипотония наблюдалась у пациентов всех трех групп, получивших обезбоживание по методике БЭАНА. При применении методики БЭАК во всех трех группах тенденция к артериальной гипотонии имела весьма незначительный характер и проявлялась преимущественно в течение первого часа после введения препарата, принимая характер стабилизации во все последующие часы. При применении методики БЭАКНА к первому часу после введения смеси препаратов также отмечались явления артериальной гипотонии, однако, в течение всех последующих часов наблюдения регистрировались весьма стабильные показатели АД, которые на протяжении 72 ч наблюдения варьировали в минимальном диапазоне. Несколько неоднозначная картина нами была выявлена при проведении ПЭИКНА: от момента начала инфузии и в течение всего периода ее осуществления у больных всех трех групп существенных отклонений в показателях АД сист. не отмечалось. Значительно более стабильная картина нами регистрировалась при сравнении показателей АД диаст.

Полученные данные показателей колебаний АД сист. и АД диаст. при осуществлении различных методик послеоперационной анальгезии позволили прийти к следующим выводам:

- При проведении БЭАНА регистрируются наиболее существенные эпизоды артериальной гипотензии со значительными колебаниями АД, которые повторяются при всех после-

дующих болюсных введениях препаратов. Показатели как АД сист., так и АД диаст. во время всего периода осуществления аналгезии так и не доходят до исходных величин.

- Более стабильные параметры гемодинамики регистрируются при использовании методик БЭАК, БЭАКНА, а также ПЭИКНА.

- Диастолическая разница при колебаниях систолического и диастолического давлений наиболее стабильна при применении методики ПЭИКНА.

Введение в эпидуральное пространство различных фармакологических препаратов в той или иной степени сопровождается отрицательным хронотропным эффектом (т.е. урежением частоты сердечных сокращений) за счет активизации парасимпатических сегментов нервной системы. Брадикардия, развивающаяся в подобных ситуациях, является нежелательным фактором вследствие рефлекторного снижения сердечного выброса и принуждения миокарда к повышенному режиму работы (т.е. компенсаторному возрастанию инотропизма миокарда из-за повышения венозного возврата и задержки фазы систолы сердечного цикла). Одной из задач нашего исследования являлось изучение состояния хронотропизма миокарда при использовании различных методик послеоперационной эпидуральной аналгезии. При сравнении полученных результатов нами было установлено, что наиболее существенные сдвиги развиваются у больных всех трех категорий БЭАНА.

При БЭАКНА нами также регистрировалось некоторое урежение ритма сердечных сокращений в течение первого часа после введения препаратов, которое носило не столь выраженный характер, как при БЭАНА, однако, уже спустя первые 6 ч и на протяжении всего последующего периода проведения данной методики аналгезии нами отмечалась стабилизация сердечного ритма в цифровых пределах, близких к исходным данным. При БЭАК у различных групп больных выявлялась неоднозначная картина в течение периода проведения аналгезии. В частности, у больных в течение первого часа после введения препаратов отмечалось некоторое возрастание ЧСС, а в последующие часы проявлялась тенденция к урежению сердечного ритма; однако в течение последующих 6 – 24 ч проведения данного типа аналгезии регистрировалась тенденция к возрастанию ЧСС.

В отличие от трех вышеописанных методик при ПЭИКНА во всех трех группах существенных колебаний или изменений ЧСС на протяжении всего периода осуществления методики практически не наблюдалось.

Анализ полученных результатов позволил заключить, что при использовании методики ПЭИКНА в течение всего периода осуществления аналгезии при всех типах хирургических вмешательств практически не отмечается каких-либо колебаний сердечного ритма. Наиболее ощутимые изменения сердечного ритма, проявляющиеся тенденцией к брадисистолии, регистрируются при БЭАНА. В отличие же от остальных методик, при БЭАК у подавляющего большинства больных отмечается некоторое учащение ритма сердечных сокращений. Парадоксальный гемодинамический эффект, наблюдаемый при данном типе аналгезии, в отличие от известных реакций при введении наркотических препаратов, может быть нами трактован как результат раздражения NMDA - рецепторов.

Изменение частоты дыхания при введении в эпидуральное пространство наркотических анальгетиков носит характер, аналогичный изменениям ЧСС, и находится в прямой непосредственной связи с активизацией парасимпатических сегментов нервной системы. Наиболее выраженные проявления депрессии дыхания зарегистрированы у больных всех трех категорий при БЭАНА. В течение первого часа после введения препаратов у больных отмечалось урежение дыхания. Спустя 24–30 ч и до окончания проведения данной методики послеоперационной анальгезии (на протяжении 72 ч) у больных ритм дыхания стабилизировался в пределах несколько ниже исходных данных. При использовании методики БЭАКНА также регистрировалось некоторое урежение ритма дыхания после введения препаратов, однако в первые же 1–6 ч у больных всех трех категорий отмечается тенденция к повышению частоты дыхания и стабилизации ритма дыхания на протяжении всего последующего периода проведения данной методики анальгезии в цифровых пределах, близких к исходным данным.

При БЭАК у различных категорий больных выявлялась несколько противоречивая картина в течение периода проведения анальгезии. В частности, у больных I группы в течение первого часа после введения препаратов отмечалась некоторая депрессия дыхания с урежением частоты дыхательных движений, однако в последующие часы (особенно в первые сутки) проявлялась тенденция к возрастанию частоты дыхания с параметрами ниже исходных данных. У больных II группы в течение первого часа после введения препарата отмечалось некоторое урежение ритма дыхания с последующим возрастанием его в пределах, выше исходных. У больных III группы в течение первого часа также наблюдалось некоторое урежение дыхательного ритма, однако, на протяжении всего последующего периода проведения анальгезии (до 42 – 48 ч) регистрировались возрастание и стабилизация частоты дыхания в пределах исходных данных.

В отличие от трех вышеописанных методик при ПЭИКНА у больных всех трех групп существенных изменений частоты дыхания на протяжении всего периода осуществления методики практически не наблюдалось.

Вышеописанная динамика изменений ритма дыхания позволила нам прийти к заключению: при использовании методики ПЭИКНА на протяжении всего периода осуществления анальгезии у всех категорий больных не отмечается каких-либо существенных изменений ритма дыхания. Наиболее ощутимые изменения ритма дыхания, проявляющиеся по типу брадипноэ, регистрируются при БЭАНА. В отличие же от остальных методик при БЭАК у подавляющего большинства больных отмечается некоторое учащение ритма дыхания, что весьма аналогично возрастанию ЧСС и может быть также трактовано, как результат специфического раздражения NMDA - рецепторов.

Согласно теории стресса Селье, гормональная активность коры надпочечников находится в прямой зависимости от уровня переносимого стресса, а послеоперационная боль является одним из сильнейших стрессорных факторов. В процессе нашего исследования на пяти этапах послеоперационного обезболивания мы изучали плазматические концентрации

гормонов надпочечников – кортизола и 17-кетостероидов (17-КС) в моче, являющихся одними из характерных маркеров стресса. Исследования концентраций вышеупомянутых гормонов проводились до начала хирургического вмешательства (I этап), через час после завершения операции (II этап) и каждое утро в последующие три дня после операции (III, IV и V этапы).

Интерпретация вышеприведенных данных позволила заключить, что при использовании методики ПЭИКНА достигается стойкое снижение концентраций кортизола и 17-КС, начиная с первого часа после завершения операции, которое остается неизменным в течение трех первых суток послеоперационного периода. Подобные результаты могут свидетельствовать о существенном подавлении стрессорных реакций при использовании данного типа аналгезии.

Болюсное эпидуральное введение наркотических анальгетиков (либо их смеси с кетаминном) также сопровождается снижением концентраций изучаемых гормонов коры надпочечников в первые послеоперационные сутки, что свидетельствует о депрессии реакции стресса, однако уже со вторых суток подобный эффект нивелируется, концентрации кортизола и 17-КС проявляют тенденцию к возрастанию, не доходя, однако, до исходных параметров. Подобное явление нами трактуется как заинтересованность антиноцицептивной системы защиты организма с вовлечением NMDA-рецепторов, что в ансамбле также проявляет усиление антистрессорной активности.

В процессе проводимых исследований нами был осуществлен подсчет расхода используемых в процессе послеоперационного обезболивания наркотических препаратов и кетамина при различных методиках обезболивания. Наибольшее потребление кетамина осуществлялось при методике БЭАК. Минимальное же потребление кетамина регистрировалось нами в процессе применения методики ПЭИКНА.

Не менее интересная картина была выявлена нами при учете расхода наркотических препаратов. Наименьший расход наркотических препаратов (как и расход кетамина) регистрировался также при использовании методики ПЭИКНА. Максимальный же расход наркотических анальгетиков осуществлялся при использовании методики БЭАК, когда не удалось достичь должного уровня обезболивания у пациентов и приходилось прибегать к дополнительному внутримышечному введению наркотических препаратов.

Подобные расчеты подводят к очевидным выводам о неоспоримых экономических преимуществах методики ПЭИКНА, при которой практически снижается количественный расход препаратов (кетамина – в пределах от 1,8 до 5,5 раза; а наркотических анальгетиков – в пределах от 4,5 до 26,3 раза) по сравнению с другими используемыми методиками послеоперационной эпидуральной аналгезии. Несколько менее, но достаточно приемлемую позицию по своей экономичности занимает также методика БЭАКНА.

Анализ полученных в процессе исследования данных свидетельствует, что методика ПЭИКНА обладает рядом неоспоримых преимуществ по сравнению с другими методиками послеоперационного обезболивания:

- ◆ Минимальное депрессивное воздействие на сердечно-сосудистую систему (отсутствие явлений артериальной гипотензии и брадикардии);
- ◆ Отсутствие депрессии дыхания;
- ◆ Стабильное состояние деятельности коры надпочечников;
- ◆ Стабильное отсутствие жалоб пациентов на послеоперационные боли;
- ◆ Минимальная продолжительность необходимости послеоперационного обезболивания.
- ◆ Наименьший расход используемых лекарственных препаратов.

В заключение следет отметить, что применение методики ПЭИКНА в комплексе с предупреждающей аналгезией позволяет за счет поддержания стабильных концентраций препаратов в эпидуральном пространстве обеспечить адекватный уровень послеоперационного обезболивания при минимальных субнаркотических концентрациях наркотических анальгетиков. Методику ПЭИКНА можно рекомендовать для послеоперационного обезболивания больных (особенно высоких степеней риска), подвергшихся травматичным онкохирургическим и урогинекологическим вмешательствам.

*Поступила 25.05.01*

**ՎԵՏԱՄԻՆԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ԶԱՂՅՎԵՂԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԳՆԵՐԻ  
ՀԵՏՎԻՐԱՀԱՏԱԿԱՆ ԱՐՏԱԿԱՐԾՐԵՆԱՅԻՆ ՑԱՎԱՉՐԿՄԱՆ ՀԱՄԱՐ  
Հ.Հ. Կարապետյան**

Վերջին ժամանակներում պզալիորեն աճել է հետաքրքրությունը հետվիրահատական ցավի խնդիրների եւ դրա բուժման հանդեպ, ինչը պայմանավորված է ցավազրկման ժամանակակից եղանակների պարզացումով և հիվանդների հետվիրահատական վերականգնման շրջանում ցավազրկման կարեւորությամբ: Հայտնի է, որ հաստատուն դոզաներով օպիատների ներկանային ներարկումը՝ ըստ հաստատված ժամանակացույցի կամ ըստ անհրաժեշտության, անարդյունավետ է:

Զաջ հայտնի է, որ ենդորկրինային, նյութափոխանակման բորբոքային ռեակցիաները, որոնք և պարզանում են ի պատասխան վիրահատությանը, պայմանավորում են տարբեր ֆիզիոլոգիական փոփոխությունների պարզացումը, որոնք համատեղ անվանվում են «վիրահատական սթրեսի ռեակցիա»: Հետվիրահատական ցավը նկարագրիկ խթան է և վիրահատական սթրեսի արտացոլումներից մեկը: Ցավն աղավաղում է օրգանիզմի գլխավոր ֆունկցիաները, մինչդեռ վիրահատական սթրեսի ռեակցիաները կարող են արտահայտվել տարբեր տեսակի նյութափոխանակման շեղումների տեսքով: Հետևաբար, ցավը՝ լինելով նյարդաէնդոկրինային ակտիվացման կարևոր գործոն, պետք է վերացվի:

## **KETAMINE APPLICATION FOR POSTOPERATIVE EPIDURAL ANALGESIA OF CANCER PATIENTS**

H.H. Karapetyan

Recently a considerable increase in the interest towards the problem of postoperative pain and methods of its management is observed, conditioned by the development of contemporary effective methods of analgesia and the importance of the role of adequate pain relief in postoperative rehabilitation of patients. The traditional practice of intramuscular injection of fixed doses of meconides by a definite time schedule or in case of necessity, is known to be ineffective.

It is widely known that the endocrine, metabolic and phlogistic reactions developing in response to surgery, condition the formation of various different physiologic changes which are jointly known as a "surgical stress reaction". The postoperative pain is a neuralgic stimulus and is one of the manifestations of surgical stress. The pain distorts general functions of the organism, while the surgical stress reactions can be manifested through different metabolic shifts. Hence, the pain, being an important factor of neuroendocrine activation, should be removed.