МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

И. Е. Голуб, А. Ю. Новиков, Л. В. Сорокина, А. В. Неупокоева

Иркутский государственный медицинский университет

Multimodality Therapy for Chronic Pain Syndrome in Critical Lower Extremity Ischemia

I. E. Golub, A. Yu. Novikov, L. V. Sorokina, A. V. Neupokoeva

Irkutsk State Medical University

Цель исследования — оценить эффективность мультимодальной эпидуральной анальгезии (ЭА) у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей (КИНК) в предоперационном периоде. **Материал и методы.** Было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование у 150 пациентов. В зависимости от способа проведенного обезболивания больные были разделены на пять групп. Проводилась ЭА местным анестетиком, ЭА в сочетании с НПВП (кетопрофен), ЭА в сочетании с кетопрофеном, субнаркоотическими дозами кетамина, ЭА в сочетании с фентанилом и кетопрофеном, ЭА в сочетании с фентанилом, кетопрофеном и кетамином. **Результаты.** Разработанная методика пролонгированной мультимодальной ЭА позволяет стабилизировать гемодинамику, концентрацию кортизола, метаболитов (глюкозы, лактата), показателей регионарного кровотока. **Заключение.** Наиболее эффективным методом анальгезии в предоперационном периоде у больных (КИНК) является ЭА местным анестетиком в сочетании с фентанилом, кетамином и кетопрофеном. **Ключевые слова:** мультимодальная анальгезия.

Objective: to evaluate the efficiency of multimodal epidural analgesia (EA) in patients with chronic critical lower extremity ischemia (CLEI) in the preoperative period. **Subjects and methods.** A prospective randomized controlled study was conducted in 150 patients. According to the anesthesia mode, the patients were divided into 5 groups: 1) EA with a local anesthetic; 2) EA in combination with a nonsteroidal anti-inflammatory drug (ketoprofen); 3) EA in combination with ketoprofen and subnarcotic doses of ketamine; 4) EA in combination with fentanyl and ketoprofen; 5) EA in combination with fentanyl, ketoprofen, and ketamine. **Results.** The developed procedure for prolonged multimodal EA allows the stabilization of hemodynamics, the concentration of cortisol and metabolites (glucose, lactate), and the values of regional blood flow. **Conclusion.** EA with a local anesthetic in combination with fentanyl, ketoprofen, and ketamine is the most effective method for analgesia in patients with CLEI in the preoperative period. **Key words:** multimodal analgesia.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, по данным 2-го Европейского (1992) и Российского (2002) консенсусов, хроническая артериальная непроходимость диагностируется у 2–3% населения [1, 2].

Атеросклеротическое поражение периферических артерий вызывает развитие ишемического болевого синдрома, выраженность которого связана с прогрессированием основного заболевания [3, 4]. У пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей формируется болевой синдром, обусловленный центральной ишемической и воспалительной сенситизацией, который ведет к нарушению деятельности органов и систем организма и высокому риску интра- и послеоперационных осложнений [5–8].

Согласно современным представлениям, лечение болевого синдрома предусматривает комплексную клиническую оценку и воздействие на все уровни ноцицептивной и антиноцицептивной систем [9–12]. В Европе совместными усилиями хирургов и анестезиологов успешно разработаны проекты «PROSPECT» (Procedure Specific Postoperative Pain Management), «Acute Pain Management: Scientific Evidence» (2005), «Postoperative Pain Management — Good Clinical Practice» (2005). Рекомендации базируются на принципах мультимодальной анальгезии и суммируют данные доказательной медицины об эффективности комплексного применения различных средств и методов периоперационного обезболивания [13–17].

Качество лечения болевого синдрома у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей в предоперационном и послеоперационном периоде в ряде случаев остается неудовлетворительным [18–23].

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Сорокина Людмила Викторовна
E-mail: krisko-irk@mail.ru

В связи с вышеперечисленным можно отметить, что проблема лечения хронического болевого синдрома у больных с критической ишемией нижних конечностей является актуальной.

Цель исследования — оценить эффективность мультимодальной эпидуральной анальгезии у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей в предоперационном периоде.

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное контролируемое (метод конвертов) исследование проведено у 150-и пациентов с критической ишемией нижних конечностей и выраженным болевым синдромом. Критерии включения: хроническая критическая ишемия нижних конечностей на фоне окклюзии артерий атеросклеротического генеза (ишемия III–IV степени по Фонтену — Покровскому), возраст 40–70 лет, тяжесть состояния 2–3 класс по ASA, информированное согласие пациента на участие в проведении исследования, согласие этического комитета. Критерии исключения: непереносимость местных анестетиков, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, сахарный диабет, отказ пациента.

В зависимости от способа проводимого обезболивания больные с выраженным болевым синдромом на фоне хронической критической ишемии нижних конечностей были распределены по 5 группам.

Контрольная группа — 30 больных, у которых после установки эпидурального катетера проводилась продленная инфузия нарпина (2 мг/мл). Скорость введения составляла $8,0 \pm 4,0$ мл/час ($16,0 \pm 8,0$ мг/час).

Группа клинического сравнения 1 (ГКС 1) — 30 больных, у которых проводилась продленная инфузия нарпина (2 мг/мл). Скорость введения составляла $8,0 \pm 4,0$ мл/час ($16,0 \pm 8,0$ мг/час). Дополнительно каждые 8 часов внутримышечно вводился кетопрофен (300 мг/сутки).

Группа клинического сравнения 2 (ГКС 2) — 30 больных, у которых проводилась эпидуральная инфузия нарпина (2 мг/мл) со скоростью $8,0 \pm 4,0$ мл/час ($16,0 \pm 8,0$ мг/час) и дополнительно каждые 8 часов внутримышечно вводился кетопрофен (300 мг/сутки) с параллельным применением кетамина (75 мг/сутки) внутривенно.

Группа клинического сравнения 3 (ГКС 3) — 30 больных, у которых проводилась эпидуральная анальгезия нарпином (2 мг/мл) со скоростью введения $8,0 \pm 4,0$ мл/час ($16,0 \pm 8,0$ мг/час) в сочетании с инфузией фентанила — 100 мкг/сутки, которая дополнялась внутримышечным введением кетопрофена (300 мг/сутки).

Группа клинического сравнения 4 (ГКС 4) — 30 больных, у которых проводилась эпидуральная анальгезия нарпином (2 мг/мл) со скоростью введения $8,0 \pm 4,0$ мл/час ($16,0 \pm 8,0$ мг/час) в сочетании с инфузией фентанила — 100 мкг/сутки, которая дополнялась внутримышечным введением кетопрофена (300 мг/сутки) и применением кетамина (75 мг/сутки) внутривенно. Тяжесть состояния пациентов соответствовала II–III классу по классификации ASA (American Society Anesthesiologists).

Были изучены следующие гемодинамические показатели: систолическое, диастолическое и среднее АД, ЧСС, ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), сердечный индекс (СИ) определяли с использованием трансэхокардиальной эхокардиографии при помощи аппарата «ACUSON CYPRESS». Уровень глюкозы крови определяли с помощью наборов «НОВОГЛЮК», М. Концентрацию кортизола в сыворотке крови — при помощи аппарата «Pikon Uniplan» и набора «Vector — Best». Контроль лактата осуществляли на анализаторе «Radiometer ABL 555» (Дания). Оценку болевого синдрома осуществляли, применяя визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Динамику периферического кровообращения оцени-

вали, исследуя показатели лодыжечно-плечевого и реографического индекса с помощью доплеровского непрерывно — импульсного анализатора — монитора внутричерепного и периферического кровообращения «Ангиодин» фирмы БИОСС (Россия), аппарата «Реограф Р4 — 02» (Россия), а также кардиоскопа «Nihon Kohden» (Япония). Изучаемые показатели определяли на четырех этапах (до начала лечения, 1-е, 3-е и 5-е сутки лечения болевого синдрома). Значимость различий количественных показателей между группами и этапами исследования определяли по критерию Манна-Уитни (T), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала лечения болевого синдрома у всех больных наблюдались выраженные нарушения гемодинамики, которые проявлялись учащением ЧСС, повышением АДс, снижением СИ и увеличением ОПСС.

После начала лечения, при сравнительном анализе оценки ЧСС, на 1-е сутки между контрольной группой (рис. 1) и группами клинического сравнения (рис. 2–5) не отмечалось значимых различий ($p > 0,05$). На 3-и сутки зафиксировано значимое снижение ЧСС у всех групп клинического сравнения, которое в большей степени наблюдалось в 4-й группе, где ЧСС снизилась на 15,2% ($p_3 < 0,001$). На 5-е сутки лечения хронического болевого синдрома ЧСС значительно уменьшилась у пациентов 1-й, 2-й групп на 9%, в 3-й группе — 11,4% и в 4-й группе клинического сравнения — на 16,5% ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$). Значимое снижение было зафиксировано на 3-и сутки лечения у больных 4-й группы — на 10% ($p_3 < 0,001$), на 5-е сутки — на 8,3% ($p_3 < 0,001$). При сравнении данных, полученных у больных 2-й, 3-й и 4-й групп клинического сравнения, на 3-и сутки у больных 4-й груп-

Рис. 1. Динамика изменений биохимических и гемодинамических параметров при ЭА местным анестетиком.

Здесь и на рис. 2–5: показатели: 1 — ЧСС; 2 — АДс; 3 — АДд; 4 — АДср; 5 — УО; 6 — МОК; 7 — СИ; 8 — ОПСС; 9 — глюкоза; 10 — кортизол; 11 — лактат; 12 — болевой синдром по шкале ВАШ; 13 — ЛПИ; 14 — РИ.

Рис. 2. Динамика изменений биохимических и гемодинамических параметров при ЭА в сочетании с НПВП (кетопрофен).

Рис. 3. Динамика изменений биохимических и гемодинамических параметров при ЭА в сочетании с кетопрофеном, субанаркотическими дозами кетамин.

Рис. 4. Динамика изменений биохимических и гемодинамических параметров при ЭА в сочетании с фентанилом и кетопрофеном.

Рис. 5. Динамика изменений биохимических и гемодинамических параметров при ЭА в сочетании с фентанилом, кетопрофеном и кетамином.

пы ЧСС уменьшилась на 8,9% ($p_4 < 0,001$), на 5-е сутки — на 8,3% ($p_4 = 0,001$).

При сравнении показателей ОПСС в 1-е сутки, между контрольной группой и группами клинического сравнения было отмечено значимое снижение ОПСС во 2-й группе на 2,4% ($p_1 < 0,001$), и в 3-й группе — на 6,5% ($p_2 < 0,001$) и в 4-й группе — на 8,8% ($p_3 < 0,001$). На 3-и сутки снижение значений ОПСС отмечено во всех группах, а в большей степени в 4-й группе клинического сравнения, где ОПСС снизилось на 7,4% ($p_3 < 0,001$). При сравнительном анализе значений ОПСС между 1-й и 2-й группами клинического сравнения на 1-е, 3-и и 5-е сутки были отмечены значимые различия, происходило снижение ОПСС на 1,7% ($p_4 < 0,001$), на 2,2% ($p_4 < 0,001$), на 3% ($p_3 < 0,001$), соответственно. При сравнении дан-

ных, полученных у больных 2-й и 3-й групп, на 3-и сутки наблюдалось снижение ОПСС на 3,5% ($p_5 < 0,001$), на 5-е сутки — на 3 % ($p_5 < 0,001$), у больных 3 и 4 групп происходило уменьшение ОПСС на 3-и сутки на 4,1% ($p_6 < 0,001$), на 5-е — на 4,0 % ($p_6 < 0,001$).

Мы считаем, что нарушения гемодинамики обусловлены недостаточной антиноцицептивной защитой от повреждающих факторов ишемического болевого синдрома, и сохраняющийся поток ноцицептивных импульсов из зоны повреждения приводит к сенситизации ноцицептивных нейронов спинного мозга и формированию зон гипералгезии, что формирует стрессорную перестройку кровообращения.

При исследовании биохимических показателей до начала обезболивания у пациентов всех групп статисти-

чески значимых различий концентрации глюкозы, кортизола и лактата выявлено не было ($p>0,05$). При сравнительном анализе показателей кортизола в 1-е сутки между контрольной группой и группами клинического сравнения значимых отличий не отмечено ($p=0,033$, $p_1=0,463$, $p_2=0,150$, $p_3=0,345$). На 3-и сутки было отмечено значимое снижение концентрации кортизола во всех группах. На 3-и сутки у больных 3-й группы уровень кортизола был ниже на 34,3% ($p_5<0,001$), на 5-е сутки — на 19,3% ($p_5<0,001$), у больных 4-й группы концентрация кортизола на 3-и сутки уменьшилась на 33,2% ($p_6<0,001$), на 5-е сутки снизилась на 20,8% ($p_6<0,001$).

Результаты исследований показали, что в 1-е сутки значимого межгруппового различия в концентрации лактата выявлено не было ($p=0,058$, $p_1=0,319$, $p_2=0,029$, $p_3=0,210$). На 3-и сутки наблюдалось значимое снижение уровня лактата во всех группах, в большей степени — в 4-й группе клинического сравнения, где концентрация лактата уменьшилась на 21,9% ($p_2<0,001$). На 5-е сутки во всех группах было отмечено значимое снижение уровня лактата: в первой группе концентрация лактата уменьшилась на 7,3% ($p<0,001$), во 2-й группе клинического сравнения на 18,2% ($p_1<0,001$), в 3-й группе — на 21,8% ($p_2<0,001$), в 4-й группе — на 29,1% ($p_3<0,001$).

Мы считаем, что предложенный метод мультимодальной эпидуральной анальгезии наропином, фентанилом и анальгетическими дозами кетопрофена и кетамина позволяет эффективно блокировать активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, ограничить развитие стресс-реакции и обеспечить адекватную анальгезию от повреждающих факторов ишемического болевого синдрома у больных с критической ишемией нижних конечностей.

Адекватность периферического кровообращения оценивалась на основании функциональных данных: лодыжечно-плечевого (ЛПИ) и реографического индексов (РИ). При всех вариантах анальгетической терапии наблюдалось улучшение реографического индекса, особенно у больных, которым проводилась мультимодальная анальгезия, что, по-видимому, является результатом мощной десенситизации, приводящей к улучшению перфузии и микроциркуляции в пораженной конечности.

До лечения у всех больных наблюдался выраженный болевой синдром (более 7–8 баллов). При применении различных методов анальгезии в 1-е сутки у контрольной группы и групп клинического сравнения сохранялась сильная боль (более 7 баллов). На 3-и сутки лечения, по сравнению с контрольной группой, у 1-й группы клинического сравнения болевой синдром снизился на 28,6% ($p<0,001$), при этом больные испытывали умеренную боль.

У 2-й группы клинического сравнения болевой синдром уменьшился на 20% ($p<0,001$), и больные также испытывали умеренную боль. Больные 3-й группы клинического сравнения испытывали слабую боль, у них болевой синдром уменьшился на 30%. У больных 4-й группы клинического сравнения болевой синдром снизился

на 40%. На 5-е сутки лечения у больных первой группы клинического сравнения отмечалось уменьшение боли на 12,5%, у второй — на 25%, у третьей — на 17,5%, у четвертой — на 50%, однако и у них сохранялась слабая боль ($p<0,001$; $p_1<0,001$; $p_2<0,001$; $p_3<0,001$).

При анализе качества анальгезии по 3-х балльной шкале (неудовлетворительно, удовлетворительно, хорошо) было выявлено, что подавляющее большинство больных контрольной группы (29 из 30 или 96,7%) отмечали неудовлетворительное качество обезболивания. Больные 1-й группы клинического сравнения (27 из 30 или 80%) также отмечали неудовлетворительное качество анальгезии, пациенты 2-й группы клинического сравнения (12 больных из 30 или 40%), больные 3-й группы клинического сравнения (16 больных из 30 или 45%) отметили удовлетворительное качество обезболивания, больные 4-й группы клинического сравнения в 100% случаев отмечали хорошее качество анальгезии.

Можно отметить, что продленная мультимодальная эпидуральная анальгезия эффективно повышает качество обезболивания, о чем свидетельствует динамика интенсивности боли и качество анальгезии. Дополнительным подтверждением эффективности мультимодальной предоперационной анальгезии может служить не только оценка реакции гипоталамо-симпато-адреналовой системы, системы кровообращения и некоторых показателей гомеостаза, интенсивности болевого синдрома, но также анализ дозировок препаратов при лечении ишемического хронического болевого синдрома, качество анальгезии, частота развития побочных эффектов и ранних послеоперационных осложнений.

В результате анализа расхода препаратов при различных вариантах анальгезии, установлено, что при продленной мультимодальной анальгезии значительно снижаются дозировки применяемых препаратов, обеспечивается эффективное и безопасное обезболивание. Так, расход наропина снизился в 2 раза, кетопрофена — в 3 раза, кетамина — в 2 раза, расход фентанила составил 50 мкг/сутки, что позволило избежать риска развития возможных побочных реакций, таких как: токсичность, развитие моторной блокады нижних конечностей, артериальной гипотензии, тошнота, рвота, нежелательная седация, эрозивно-язвенные повреждения желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о том, что наиболее эффективным способом лечения хронического болевого синдрома у больных с критической ишемией нижних конечностей является продленная мультимодальная эпидуральная анальгезия, которая осуществляет эффективную блокаду ноцицептивной импульсации, повышает качество анальгезии. Результаты наших исследований демонстрируют, что предлагаемый метод анальгезии, основанный на мультимодальности, имеет значительные преимущества перед применяемыми нами другими методами анальгезии. От-

мечено, что уже на 3-и сутки лечения болевого синдрома у пациентов отмечается стабильность гемодинамических показателей (ЧСС, АДс, СИ, ОПСС), концентрации

кортизола и метаболитов (глюкозы, лактата), а также показателей регионарного кровотока (ЛПИ, РИ) на фоне значительного снижения уровня боли.

Литература

1. Савельев В. С., Кошкин В. М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина; 1997.
2. Савельев В. С. Критическая ишемия как следствие неадекватного лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе. Ангиол. сосудист. хирургия 2004; 10 (1): 7–11.
3. Волчков В. А., Игнатов Ю. Д., Страшнов В. И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
4. Баринов А. Н. Комплексное лечение боли. РМЖ 2007; 15 (4): 215–219.
5. Решетняк В. К., Кукушкин М. Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. В кн.: Мороз Б. Б. (ред.). Актуальные проблемы патофизиологии: избранные лекции. М.: Медицина; 2001. 354–389.
6. Голуб И. Е., Сорокина Л. В. Хирургический стресс и обезбоживание. Иркутск: изд-во РИО ИГИУВ; 2006.
7. Кукушкин М. Л., Тихоновский А. А. Молекулярные механизмы боли (обзор материалов 11 Всемирного конгресса по боли. Сидней, Австралия, 21–26 авг. 2005 г.). Боль 2006; 1 (10): 43–47.
8. Зырянов С. К., Белоусов Ю. Б. Многогранность проявлений боли — единство подходов к лечению. РМЖ 2007; 15 (5): 375–378.
9. Женило В. М., Азнаурьян П. А., Абрамов Ю. Б. Современные представления о функционировании ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма. Вестн. интенсивн. терапии 2000; 2: 30–35.
10. Буров Н. Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии. РМЖ 2007; 15 (29): 2206–2210.
11. Голуб И. Е., Сорокина Л. В., Дюгонова Е. О., Нетесин Е. С. Нанотехнологии в обезбоживании. Иркутск: ИГМУ; Мерапринт; 2009.
12. Guay J. The benefits of addine epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. J. Anesth. 2006; 20 (4): 335–340.
13. Ettrich U., Seifert J., Scharnagel R., Gunther K. P. A multimodal and multidisciplinary postoperative pain management concept. Orthopade 2007; 36 (6): 544, 546–551.
14. Liu S. S., Wu C. L. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. Anesth. Analg. 2007; 104 (3): 689–702.
15. Mugabure Bujedo B., Tranque Bizueta I., González Santos S., Adrián Garde R. Multimodal approaches to postoperative pain management and convalescence. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2007; 54 (1): 29–40.
16. White P. F. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. Curr. Opin. Investig. Drugs 2008; 9 (1): 76–82.
17. Горобец Е. С., Груздев В. Е., Зотов А. В. и соавт. Мультиmodalная комбинированная анестезия при травматичных операциях. Общая реаниматология 2009; V (3): 45–50.
18. Осипова Н. А. Критерии выбора средства фармакотерапии болевых синдромов (лекция). Анестезиология и реаниматология 2003; 5: 13–17.
19. Казаков Ю. И., Белов И. В., Хатымов М. Г., Ситкин С. И. Предоперационная подготовка больных с критической ишемией нижних конечностей и выраженным болевым синдромом. Ангиол. сосудист. хирургия 2004; 10 (4): 73–77.
20. Горобец Е. С., Тарьев Р. В. Рассуждения о послеоперационном обезболивании и внедрении эпидуральной анестезии в отечественную хирургическую клинику. Регионарн. анестезия и лечение острой боли 2007; 1 (1): 42–51.
21. Кузьмин В. В., Егоров В. М. Послеоперационное обезбоживание при высокой ампутации нижней конечности. Всеросс. конгресс анестезиологов-реаниматологов и главных специалистов «Современные достижения и будущее анестезиологии реаниматологии в Российской Федерации». М.; 2007.
22. Thompson J. S. The role of epidural analgesia and anesthesia in surgical outcomes. Adv. Surg. 2002; 36: 297–307.
23. Duthois S. Clinical aspects of arteriosclerosis obliterans in the lower limbs. Soins 2005; 696: 38–39.

Поступила 01.02.10

8–9 апреля 2010 г.
11th Annual NATA Symposium
Transfusion Medicine and Alternatives
Барселона, Испания www.nataonline.com

12–16 апреля 2010 г.
XVII Российский национальный конгресс
«Человек и лекарство»
Москва, Россия www.medlife.ru
27–28 апреля 2010 г.
Мастер-класс по нейроанестезиологии
и нейрореаниматологии
Санкт-Петербург, Россия www.anesth.ru

19–21 мая 2010 г.
Obstetric Anaesthesia 2010
Newcastle, USA www.oaameetings.info

26–28 мая 2010 г.
XII Международный конгресс МАКМАХ
по антимикробной терапии
Москва, Россия www.antibiotic.ru

27–28 мая 2010 г.
VII Международная конференция
«Актуальные аспекты экстракорпорального очищения
крови в интенсивной терапии»
Москва, Россия www.bakulev.ru

Май 2010 г.
VII Всероссийская научно-методическая конференция
«Стандарты и индивидуальные подходы
в анестезиологии, реаниматологии,
трансфузиологии и интенсивной терапии»
Геленджик, Россия www.kubanesth.narod.ru

2–4 июня 2010 г.
II Международный Балтийский форум: «Актуальные
проблемы анестезиологии и реаниматологии»
Калининград, Светлогорск www.anesth.ru

12–15 июня 2010 г.
Euroanaesthesia 2010
Хельсинки, Финляндия www.euroanesthesia.org