



# Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии: состояние проблемы и концепция мультимодальной анальгезии

*Овечкин А.М.*

# Послеоперационное обезболивание сегодня не может быть признано адекватным

- По данным Национального центра статистики здравоохранения США, от острой послеоперационной боли ежегодно страдает более 4,3 миллионов американцев, 50% из них считают послеоперационное обезболивание неадекватным .

*(Polomano R., Dunwoody C., Krenzischer D. Perspective on pain management in the 21st century. // Pain Management Nurs. – 2008. – V.9. – P.3-10)*

# Послеоперационное обезболивание сегодня не может быть признано адекватным

- Анализ качества послеоперационного обезболивания в Германии (25 клиник, 2252 пациента) показал, что боль средней и высокой интенсивности в покое испытывали 29,5% пациентов, а при активации – более 50%, при этом 55% всех пациентов были не удовлетворены качеством обезболивания

*(Maier C., Nestler N., Richter H. The quality of postoperative pain management in German hospitals. // Dtsch.Arstebl.Int. – 2010. – V.107. – P.607-614)*

## Pain Intensity on the First Day after Surgery

### *A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures*

Hans J. Gerbershagen, M.D., Ph.D.,\* Sanjay Aduckathil, M.D.,† Albert J. M. van Wijck, M.D., Ph.D.,‡  
Linda M. Peelen, Ph.D.,§ Cor J. Kalkman, M.D., Ph.D.,|| Winfried Meissner, M.D., Ph.D.#

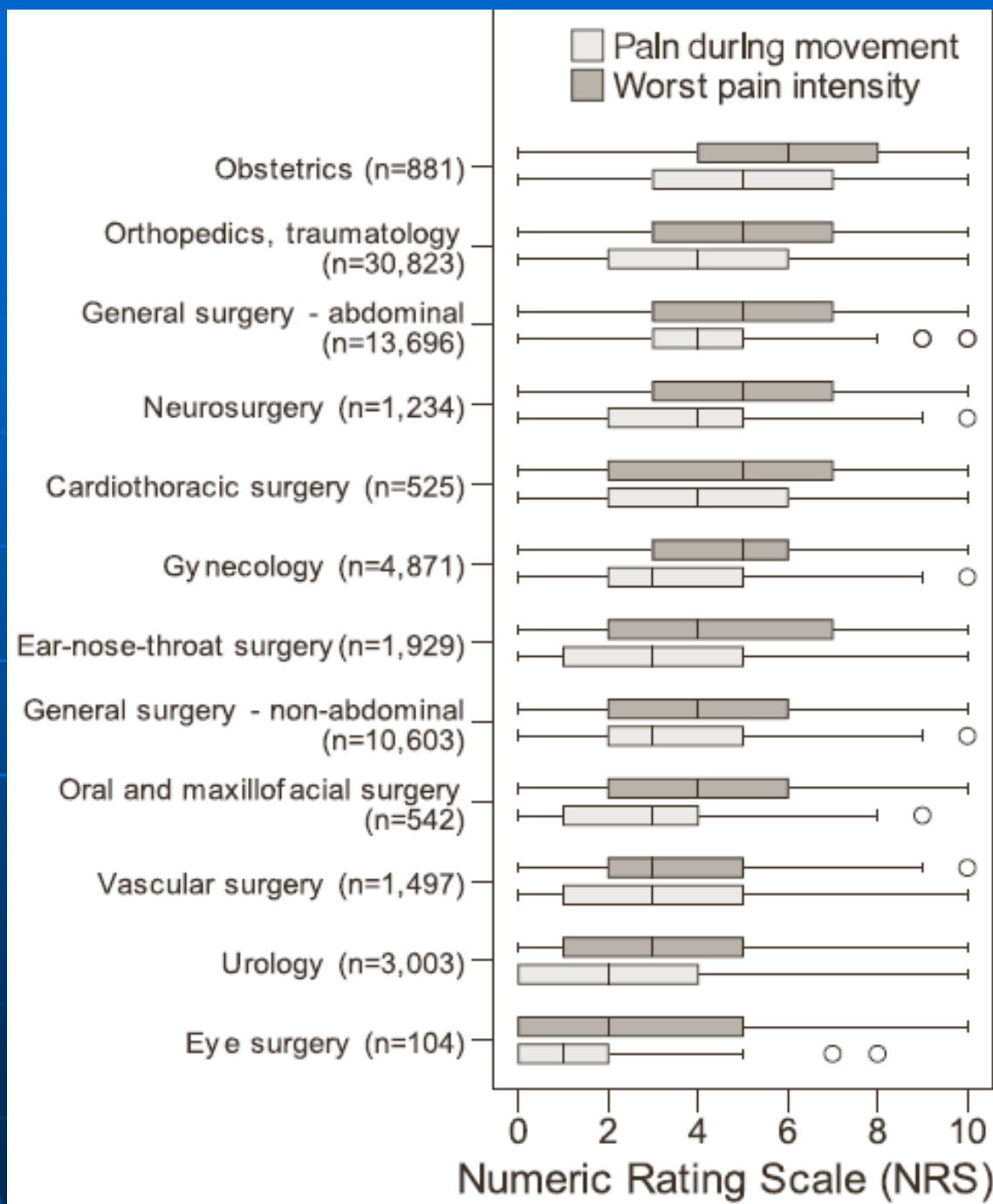
Anesthesiology 2013; 118:934-44

- Оценка боли в 1-е сутки после операции у 50.523 пациентов 105 клиник Германии
- **Вывод 1:** как это ни удивительно, самая высокая интенсивность боли была отмечена после операций «низкой» травматичности – холецистэктомия, аппендэктомия, геморроидэктомия и т.п.
- **Вывод 2:** травматичность этих операций недооценивается, пациентам уделяется мало внимания и анальгетиков

Сравнительная оценка интенсивности боли в первые сутки после различных хирургических вмешательств

Светлые столбики – оценка боли при движении

Серые столбики – наибольшая интенсивность боли



## Pain Intensity on the First Day after Surgery

### *A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures*

Hans J. Gerbershagen, M.D., Ph.D.,\* Sanjay Aduckathil, M.D.,† Albert J. M. van Wijck, M.D., Ph.D.,‡  
Linda M. Peelen, Ph.D.,§ Cor J. Kalkman, M.D., Ph.D.,|| Winfried Meissner, M.D., Ph.D.#

Anesthesiology 2013; 118:934-44

- Составлен рейтинг самых «болезненных» операций (самые высокие оценки послеоперационной боли для 174 хирургических вмешательств)
- В этом рейтинге : 4-е место занимает открытая миомэктомия
  - 9-е место – кесарево сечение
  - 27-е - открытая субтотальная гистерэктомия
  - 57-е – операции по поводу внематоч. беременности
  - 75-е – вагинальная гистерэктомия

## Pain Intensity on the First Day after Surgery

### *A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures*

Hans J. Gerbershagen, M.D., Ph.D.,\* Sanjay Aduckathil, M.D.,† Albert J. M. van Wijck, M.D., Ph.D.,‡  
Linda M. Peelen, Ph.D.,§ Cor J. Kalkman, M.D., Ph.D.,|| Winfried Meissner, M.D., Ph.D.#

Anesthesiology 2013; 118:934-44

- Для сравнения: : **118-е** - открытая резекция легкого, лобэктомия  
**120-е** – гастрэктомия тотальная или субтотальная  
**163-е** – радикальная простатэктомия

# Острая послеоперационная боль может стать хронической



Чем выше интенсивность боли в  
раннем послеоперационном периоде,  
тем выше вероятность ее хронизации



# Критерии хронического послеоперационного болевого синдрома (ХПБС)

- ХПБС – это боль, развившаяся после перенесенной операции
- Длительность боли не менее 2-3 месяцев
- Должны быть исключены прочие причины боли (ишемия, хроническое воспаление и т.д.)

# Факторы риска ХПБС

- Наличие боли до операции
- Молодой возраст
- Женский пол
- Травматичный хирургический доступ (повреждение значительного количества нервных волокон)
- Неадекватная анестезия во время операции
- Неадекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде

## Примерная частота развития ХПБС после различных хирургических вмешательств

Хирургическое вмешательство	Частота ХПБС (%)
Ампутация конечности	33-75
Холецистэктомия	5-42
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава	28
Эндопротезирование молочных желез	13-25
Паховое грыжесечение	6-10
Аорто-коронарное шунтирование	30-56
Торакотомия	44-57

*(Brandsborg B. Danish Med.J., 2012; 59: B4374)*

# Частота хронического послеоперационного болевого синдрома после гистерэктомии

автор	n=	Этапы наблюдения (мес)	Наличие боли до операции (%)	Частота ХПБС (%)
Stovall et al., 1990	99	12-64	100	22,2
Carlson et al., 1994	418	6-12	85	13
Hillis et al., 1995	308	12	100	26,2
Tay et al., 1998	98	12	100	16,3
Meltomaa et al., 1999	687	12	?	14,8
Thakar et al., 2002	279	12	?	4,7
Gimbel et al., 2003	319	12	76,8	22,8
Hartmann et al., 2004	1299	12-24	59,6	6,7
Brandsborg et al., 2007	1135	12	61,9	31,9

# Эпидемиология гистерэктомии



- Самое частое хирургическое вмешательство, выполняемое в США – 5: 1.000 населения в год (более 500.000 операций в год)
- В Швеции – 2,1: 1.000 в год
- В Дании – 1,8: 1.000 в год

*(Brandsborg B. Danish Med.J., 2012; 59: B4374, Azari L., Santoso J., Osborne S. Obstet. Gynecol. Survey, 2013; 68: 215-227)*

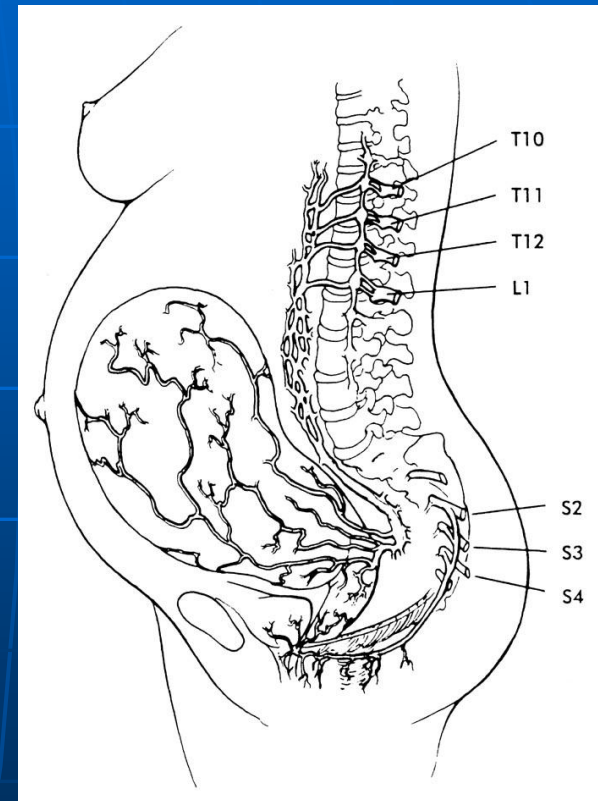
# Эпидемиология кесарева сечения



- На протяжении последних лет наблюдается драматический рост числа операций КС
- В развитых странах: 1980 г – 9%, 1990- 12%, 2002 – 24%
- Одно из наиболее распространенных хирургических вмешательств в Австралии (90-95.000 в год)

# Болевой синдром после кесарева сечения имеет 2 компонента – соматический и висцеральный

- **Соматический** – за счет активации ноцицепторов брюшной стенки. Стимулы проводятся по передним ветвям спинальных нервов **Th10-L1**, расположенных в толще брюшной мышцы латерально
- **Висцеральный** – за счет активации ноцицепторов матки, стимулы проводятся по афферентным волокнам через нижнее подчревное сплетение и достигают спинного мозга в составе нервов **Th10-L1**



## Частота хронического послеоперационного болевого синдрома после кесарева сечения

автор	n=	Этапы наблюдения (мес)	Частота ХПБС (%)
Nikolajsen L et al.,2004	220	10-17	12,3
Eisenach J et al.,2008	391	2	10,8
Kainu J et al.,2010	229	12	18
Sng B et al.,2009	857	12	6
Liu T et al.,2013	426	12	4,2



# Persistent pain after caesarean section and vaginal birth: a cohort study

J.P. Kainu, J. Sarvela, E. Tiippana, E. Halmesmäki, K.T. Korttila  
*Department of Anaesthesia and Intensive Care and Department of Obstetrics and Gynaecology,  
Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland*

International Journal of Obstetric Anesthesia (2010) 19, 4–9

- 229 женщин, родоразрешенных посредством кесарева сечения
- Частота ХПБС через 12 месяцев – 18%
- К факторам риска отнесли болевой анамнез – боль в спине и т.п.
- У пациенток с ХПБС отмечено большее количество послеоперационных осложнений, самым частым из которых было нагноение операционной раны

# Incidence and risk factors for chronic pain after caesarean section under spinal anaesthesia

B. L. SNG\*, A. T. H. SIA†, K. QUEK‡, D. WOO§, Y. LIM\*\*

*Department of Women's Anaesthesia, KK Women's and Children's Hospital, Singapore*

- 857 пациенток, которым выполнено КС в условиях СА
- У 571 женщины (67,8%) это КС повторное
- Частота ХПБС через 12 мес – 6% (n=51)
- Основной фактор риска – наличие интенсивной боли сразу после операции

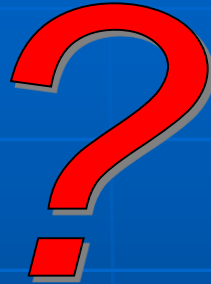
**Вывод:** частота ХПБС в этом исследовании ниже, чем в предыдущих, что объясняют применением СА и препаратов с антигиперальгезивным действием

# Основные причины неадекватного обезбоживания

- Организационные проблемы 62.5%
- Дефицит времени медперсонала 61.9%
- Отсутствие мотивации 38.8%
- Несоблюдение принципа мультимодального лечения боли 37.7%
- Трудности оценки боли 37.0%
- Недостаток знаний медперсонала 30.1%

1. Meissner W et al. *Anaesthesist* 2001;50(9):661-70.
2. Klopfenstein CE et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:58-62.
3. Nolli M et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:573-80.

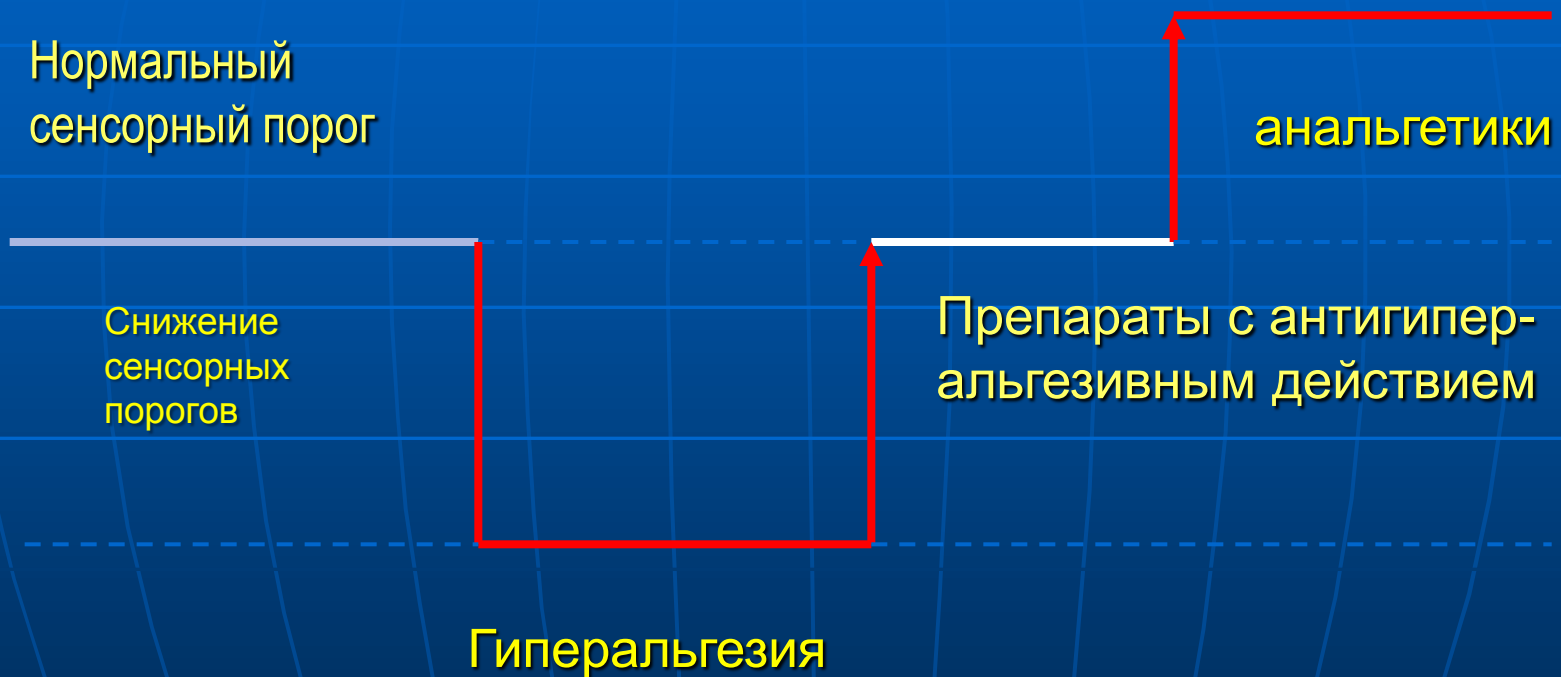
Влияет ли знание патофизиологии  
боли на эффективность анальгезии



**ДА**

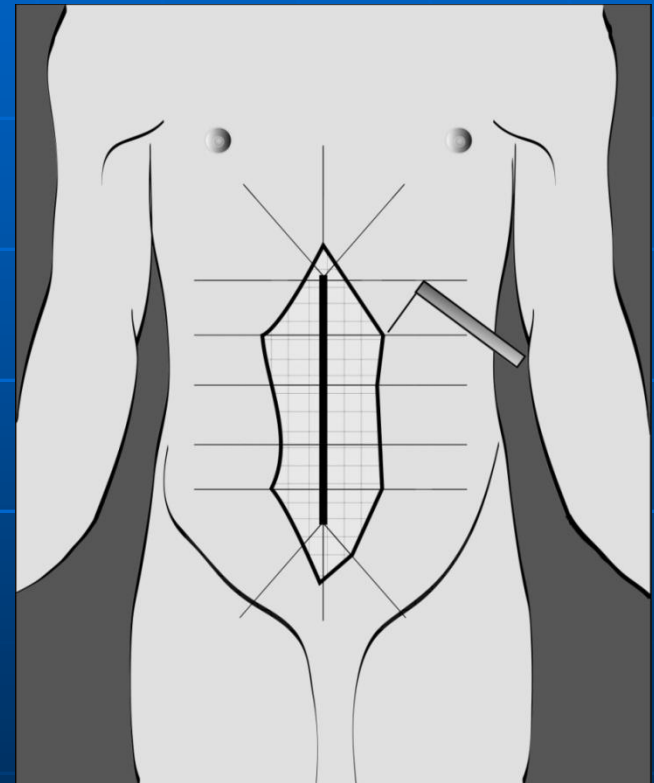
И прежде всего, понимание  
феномена гиперальгезии

# Гиперальгезия



# Вторичная гипералгезия

- Вторичная гипералгезия – форма центральной сенситизации, проявляющейся усилением ответов нейронов на ноцицептивную и неноцицептивную стимуляцию неповрежденной ткани вокруг зоны повреждения
- Играет ключевую роль в повышении интенсивности боли



# Оценка зон гипералгезии при помощи волосков Фрея

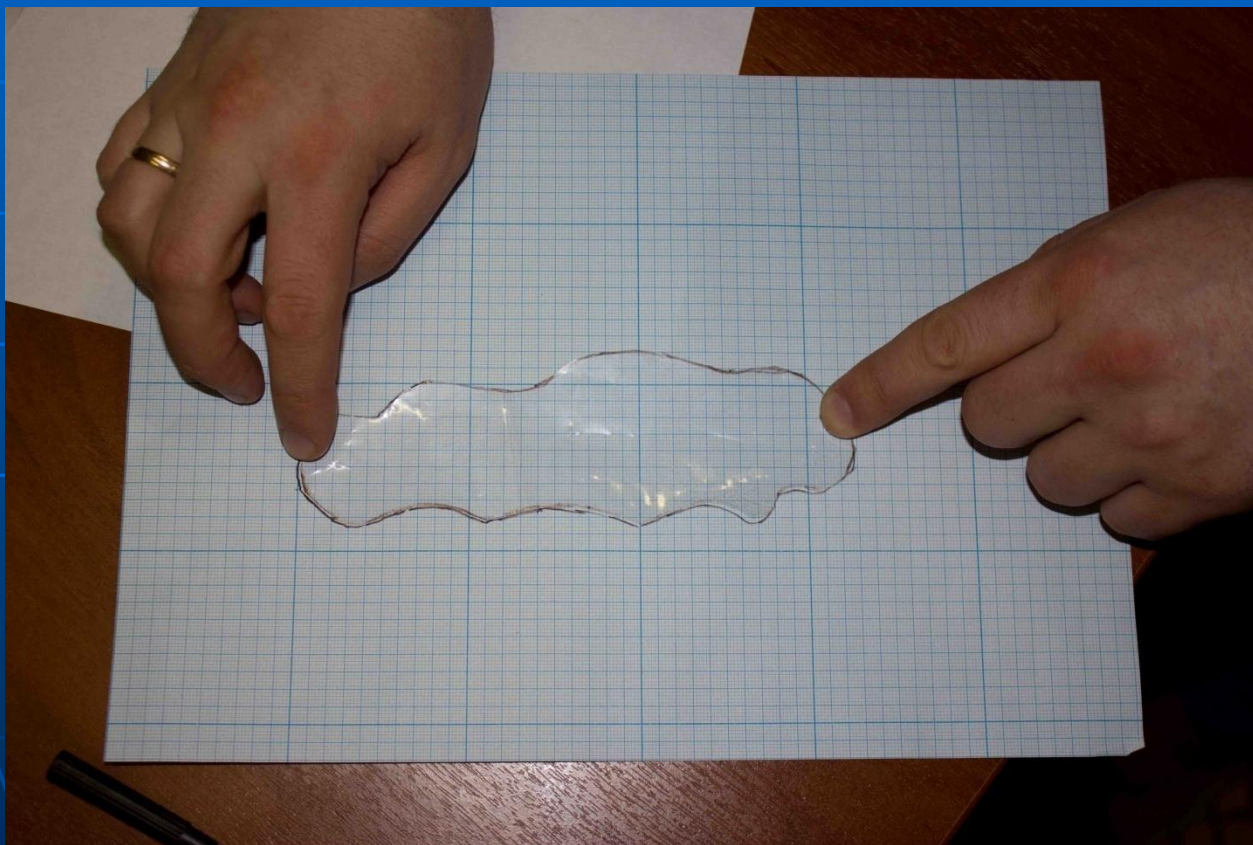


# Оценка зон гиперальгезии при помощи волосков Фрея





# Оценка зон гиперальгезии при помощи волосков Фрея



# NMDA-рецепторы и вторичная гипералгезия

- Активация спинальных и супраспинальных NMDA-рецепторов облегчает входение  $Ca^{2+}$  внутрь нейронов, что является основой формирования вторичной гипералгезии

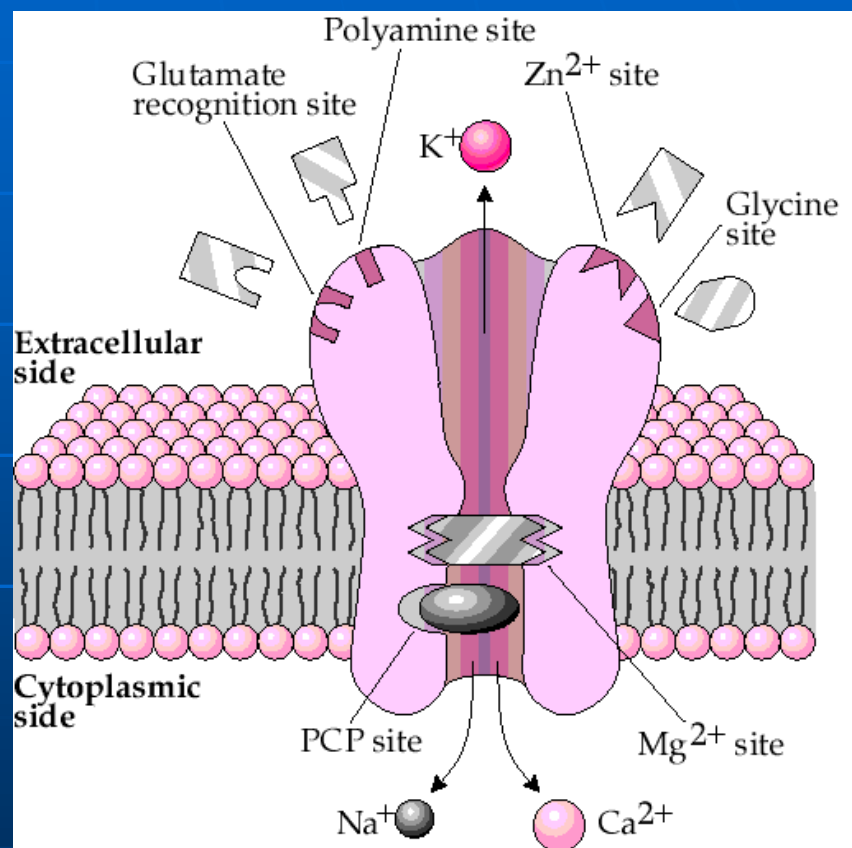


Схема NMDA-рецептора

# Несколько ключевых положений, определяющих адекватность послеоперационного обезболивания

- Ориентация на травматичность хирургического вмешательства
- Мультимодальный подход
- Блокада ноцицептивного входа из операционной раны
- Назначение препаратов антигиперальгезивного действия

# Послеоперационная анальгезия начинается до операции и продолжается во время операции

- *«План анестезии без плана последующей анальгезии является несостоятельным..»*

*(Jage J. // Anaesthetist. – 1997. – V.46.- P.161-173)*

# Классификация хирургических вмешательств по степени травматичности

Низкой	Средней	Высокой
<p>Артроскопические</p> <p>Лапароскопическая холецистэктомия</p> <p>Эндоскопические гинекологические</p> <p>Флебэктомии</p> <p>Грыжесечения</p> <p>Операции на щитовидной железе</p>	<p>Открытая гистерэктомия</p> <p>Открытая холецистэктомия</p> <p>Абдоминальная гистерэктомия</p> <p>Кесарево сечение</p> <p>Остеосинтез при переломах конечностей</p> <p>Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава</p>	<p>Резекция и пластика пищевода</p> <p>Гастрэктомия, резекция желудка</p> <p>Торакотомии</p> <p>Операции из люмботомического доступа</p> <p>Гемиколонэктомия, экстирпация прямой кишки</p> <p>Операции на аорте</p> <p>Тотальное эндопротезирование коленного сустава</p>

# КАКОВ СОВРЕМЕННЫЙ АРСЕНАЛ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ?



# Препараты для послеоперационного обезболивания, эффективность которых подтверждена данными доказательной медицины

Группы	препараты	Сут. дозы и способы введения
Опиоидные анальгетики	Трамадол 100 мг Промедол 20 мг Морфин 10 мг	400 мг, в/м, в/в 160 мг, в/м, в/в 50 мг, в/м, в/в, эпид.
НПВС	Диклофенак 75 мг Кеторолак 30 мг Кетопрофен 50 мг Лорноксикам 8 мг Декскетопрофен 50 мг	150 мг, в/м 90 мг, в/м, в/в 200 мг, в/м, в/в 16 мг, в/м, в/в 100-150 мг в/м, в/в
Неопиоидные анальгетики прочие	Парацетамол 1 г	4 г (1 г в/в кап. в течение 15 мин)

## Препараты для послеоперационного обезболивания, эффективность которых подтверждена данными доказательной медицины (2)

Группы	Препараты	Сут. дозы и способы введения
Неопиоидные анальгетики прочие	Нефопам (акупан®) 20 мг	80-120 мг, в/в, в/м
Внутривенные анестетики	Кетамин фл 20 мл	в/в болюс 0,1-0,2 мг/кг, затем инфузия 2-5 мкг/кг/мин
Местные анестетики	Лидокаин 2% Бупивакаин 0,25%, 0,5% Ропивакаин 0,2%, 0,75%, 1%	800 мг 400 мг 670 мг
Антиконвульсанты	Габапентин 300, 600, 900 мг	per os 300-1200 мг



# Концепция мультимодальной анальгезии

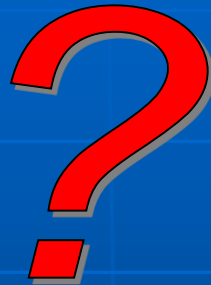
*“Задачей мультимодальной анальгезии является достижение адекватного обезболивания за счет синергического эффекта различных анальгетиков, что позволяет назначать их в минимальных дозах и снизить частоту проявления побочных эффектов данных препаратов”*

*Kehlet H et al. Anesth Analg 1993;77:1048-56.*

# Принцип мультимодальной анальгезии



# Какие препараты необходимы



- Современные местные анестетики (ропивакаин, бупивакаин)
- НПВС (при отсутствии противопоказаний)
- Кетамин
- Габапентин
- Сульфат магния

Внутривенное введение морфина в режиме  
анальгезии, контролируемой пациентом,  
широко используется для  
послеоперационного обезболивания в  
западных клиниках



НО...

# Негативные эффекты опиоидов

- Тошнота, рвота
- Кожный зуд
- Угнетение дыхания
- Угнетение моторики ЖКТ, спазм сфинктера Одди
- Формирование гиперальгезии
- Иммуносупрессия
- Повышение риска метастазирования злокачественных опухолей

# Опиоиды индуцируют гипералгезию

- На начальном этапе опиоиды оказывают анальгетический эффект, который сменяется формированием отсроченной гипералгезии
- Даже непродолжительное введение опиоидов короткого действия может сопровождаться развитием острой толерантности со снижением анальгетического эффекта и повышением требуемых доз
- Степень гипералгезии зависит от величины интраоперационной дозы опиоидного анальгетика

Достигнутая введением опиоидов  
антиноцицепция  $\neq$  антигиперальгезия



Сбалансированная анальгезия  
= антигиперальгезия

- «...необходимы новые масштабные исследования для разработки методик безопиоидного или практически безопиоидного послеоперационного обезболивания»



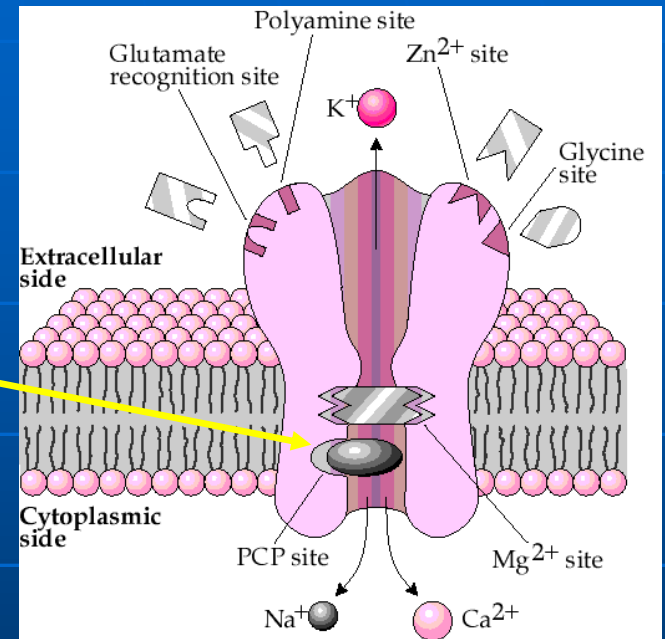
**Хенрик Келет,  
профессор, хирург  
(Копенгаген, Дания)**

*(Kehlet H. // Reg.Anesth.Pain.Med. – 2006. – V.31. – P.47-52)*



# Кетамин

- Связывается с фенциклидиновыми рецепторами внутренней поверхности ионных каналов
- Препятствует формированию гипервозбудимости спинальных нейронов

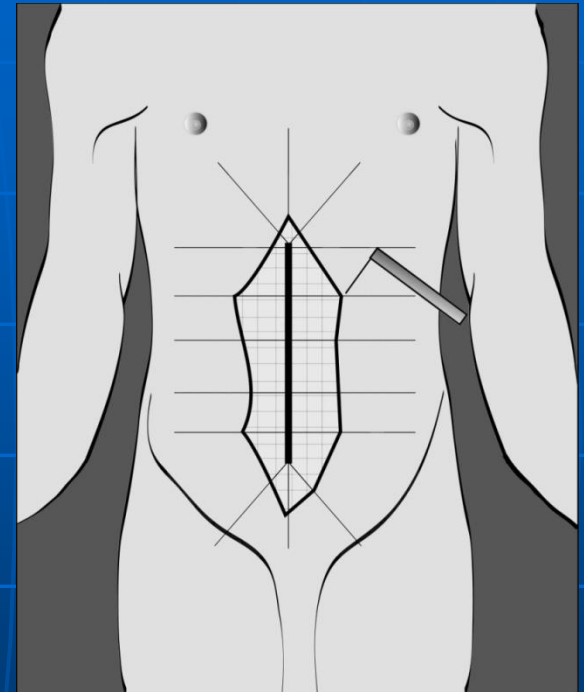


# Кетамин

- Не только предупреждает развитие гипералгезии, но и усиливает анальгетический эффект опиоидов
- Способен снизить выраженность гипералгезии, обусловленной введением налоксона

# Кетамин

- Болюсное введение кетамина **12,5 мг** во время индукции с последующей инфузией со скоростью **2-5 мкг/кг/мин** в течение 24-48 часов достоверно уменьшает площадь зоны механической гипералгезии



(Stubhaug A et al.// Acta Anaesth.Scand;1997,  
Joly V et al.//Anesthesiology;2005)

# Габапентин

- Внедрен в клиническую практику в 1993 г. в качестве противосудорожного ср-ва 2-го поколения
- В 2002 г. опубликованы данные исследования J.Dirks, позволившие рассматривать его как анальгетик широкого спектра действия

Anesthesiology 2002; 97:560-4

© 2002 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

## A Randomized Study of the Effects of Single-dose Gabapentin versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption after Mastectomy

Jesper Dirks, M.D.,\* Birgitte B. Fredensborg, M.D.,† Dennis Christensen, M.D., Ph.D.,‡ Jonna S. Fomsgaard, M.D.,† Henrik Flyger, M.D., Ph.D.,§ Jørgen B. Dahl, M.D., Ph.D.†

**Background:** The anticonvulsant gabapentin has proven effective for neuropathic pain in three large placebo-controlled clinical trials. Experimental and clinical studies have demonstrated antihyperalgesic effects in models involving central neuronal sensitization. It has been suggested that central neuronal sensitization may play an important role in postoperative pain. The aim of the study was to investigate the effect of gabapentin on morphine consumption and postoperative pain in patients undergoing radical mastectomy.

**Methods:** In a randomized, double-blind, placebo-controlled study, 70 patients received a single dose of oral gabapentin (1,200 mg) or placebo 1 h before surgery. Patients received patient-controlled analgesia with morphine at doses of 2.5 mg with a lock-out time of 10 min for 4 h postoperatively. Pain was assessed on a visual analog scale at rest and during movement, and side effects were assessed on a four-point verbal scale 2 and 4 h postoperatively.

**Results:** Thirty-one patients in the gabapentin group and 34 patients in the placebo group completed the study. Gabapentin reduced total morphine consumption from a median of 29 (interquartile range, 21–33) to 15 (10–19) mg ( $P < 0.0001$ ). Pain during movement was reduced from 41 (31–59) to 22 (10–38) mm at 2 h postoperatively ( $P < 0.0001$ ) and from 31 (12–40) to 9 (3–34) mm at 4 h postoperatively ( $P = 0.018$ ). No significant differences between groups were observed with regard to pain at rest or side effects.

**Conclusion:** A single dose of 1,200 mg oral gabapentin resulted in a substantial reduction in postoperative morphine consumption and movement-related pain after radical mastectomy, without significant side effects. These promising results should be validated in other acute pain models involving central neuronal sensitization.

THE anticonvulsant gabapentin is widely used for treatment of chronic pain and has reduced neuropathic pain in three large placebo-controlled clinical trials.<sup>1–3</sup> Despite intensive investigation, the molecular mechanism

of action of gabapentin remains unsettled (for review, see Taylor *et al.*).<sup>4</sup> Experimental studies have demonstrated antihyperalgesic effects of gabapentin in models involving central neuronal sensitization, without affecting acute pain transmission.<sup>5</sup> In healthy volunteers, gabapentin enhanced the effect of morphine in the cold pressor test,<sup>6</sup> reduced primary mechanical allodynia in acute inflammation following a thermal injury,<sup>7</sup> and reduced secondary hyperalgesia following sensitization with combined heat and capsaicin, without affecting acute nociceptive thresholds.<sup>8</sup>

It has been suggested that central neuronal sensitization may amplify postoperative pain, although the relative contribution of various pain mechanisms to postoperative pain has not been established.<sup>9</sup> The hypothesis of the present study was that gabapentin, due to its potent antihyperalgesic effects, may reduce postoperative pain.

The objective of the study was therefore to investigate the effect of a single dose of 1,200 mg oral gabapentin on morphine consumption and pain in the immediate postoperative period after unilateral radical mastectomy and axillary dissection. The design and description of the present trial adhere to the Consolidated Standards of Reporting Clinical Trials statement.<sup>10</sup>

### Materials and Methods

#### Participants

Women aged 18–75 yr who were scheduled for unilateral radical mastectomy with axillary dissection were eligible for the study. Patients were not included if they were unable to cooperate, had known allergy to gabapentin or morphine, a history of drug or alcohol abuse, chronic pain or daily intake of analgesics or corticosteroids, diabetes, or impaired kidney function. Patients with an intake of NSAIDs or paracetamol 24 h prior to operation or an intake of antacids 48 h prior to operation were also excluded from the study. Patients were recruited from the Department of Breast Surgery, Herlev University Hospital (Herlev, Denmark), during the period December 2000 to October 2001.

Written informed consent was obtained from all patients, and the study was approved by the Regional Ethics Committee (Herlev, Denmark) and The Danish National Health Board (Copenhagen, Denmark).

#### Interventions

Patients received 0.125 mg sublingual triazolam and 1,200 mg oral gabapentin or placebo 1 h before surgery.

This article is accompanied by an Editorial View. Please see: Gilron I: Is gabapentin a "broad-spectrum" analgesic? ANESTHESIOLOGY 2002; 97:537-9.

\* Research Fellow, Laboratory of Pain Physiology and Multidisciplinary Pain Center, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, † Consultant, ‡ Resident, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, § Consultant, Department of Breast Surgery, Herlev University Hospital.

Received from the Laboratory of Pain Physiology and Multidisciplinary Pain Unit, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark; submitted for publication January 7, 2002. Accepted for publication April 10, 2002. Supported by a general investigator development award from Pfizer, Ballerup, Denmark (to Dr. Dirks), and a grant from the Danish Medical Research Council, Copenhagen, Denmark (grant No. 22009547; to Dr. Dahl).

Address correspondence to Dr. Dirks: Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Herlev University Hospital, DK-2730 Herlev, Denmark. Address electronic mail to: jpd@herlev.hosp.ku.dk. Individual article reprints may be purchased through the Journal Web site, [www.anesthesiology.org](http://www.anesthesiology.org).

# Каким образом антиконвульсант стал препаратом для лечения острой боли?

- Послеоперационная боль имеет ноцицептивный и нейропатический компоненты
- Ноцицептивный обусловлен активацией периферических ноцицепторов
- Нейропатический связан с повреждением нервных волокон, характеризуется изменениями модуляции боли и центральной сенситизацией

# Габапентин: механизм действия

- Габапентин блокирует определенные ионные каналы задних рогов спинного мозга, снижая вход  $Ca^{2+}$  в клетку и высвобождение нейротрансмиттеров (глутамата)
- Усиленный выход глутамата из нервных окончаний активирует NMDA-рецепторы

# Габапентин: эффекты

- Прямое анальгетическое действие
- Предотвращение развития острой толерантности к опиоидам
- Снижение выраженности уже развившейся толерантности к опиоидам

# Габапентин: схемы назначения\*

- От 300 до 1200 мг per os за 1,5-2 часа до операции
- Длительность назначения – от 1-х до 30 суток (чаще 8-10)
- Суточная доза от 300 мг до 2400 мг (чаще 900-1200 мг) в 3-4 приема

\*Назначение габапентина показано при операциях, сопровождающихся значительной травмой нервных волокон, с высоким риском развития хронического послеоперационного болевого синдрома



# Сульфат магния как средство профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома



# Первое клиническое исследование анальгетического эффекта $MgSO_4$ было выполнено *M. Tramer* с соавт. (1996)

- При абдоминальной гистерэктомии пациентки в процессе индукции получали болюс магнезии 3 г с последующей в/в инфузией со скоростью 2,5 мл/час в течение 20 часов
- Это позволило снизить потребность в послеоперационном назначении морфина на **30%**, все пациентки отмечали хорошее качество сна на протяжении первых 48 часов после операции

# Сульфат магния и патофизиология боли

- Выявлено существенное снижение плазменной концентрации ионов  $Mg^{2+}$  в раннем послеоперационном периоде
- Чем травматичнее операция, тем более выражена послеоперационная гипомагниемия
- Причины потерь ионов  $Mg^{2+}$  - перемещение ионов между водными секторами, голодание, повышенные потери с мочой

# Сульфат магния и патофизиология боли

- Снижение внеклеточной концентрации ионов  $Mg^{2+}$  ниже физиологического уровня способствует значительному повышению реактивности NMDA-рецепторов
- При дефиците магния активируется процесс открытия NMDA-каналов под влияние глутамата и аспартата
- Введение препаратов магния тормозит этот процесс
- Есть данные об обратной зависимости между плазменной концентрацией ионов  $Mg^{2+}$  и интенсивностью боли при родах, инфаркте миокарда, панкреатите

*(Nowak L et al. // Nature, 1984, v.307, Weissberg N et al. // Magnes.Res, 1991, v.4, Sanchez-Capuchino A, McConachie I. // Anaesthesia, 1994, v.49)*

Received: 2007.04.21  
Accepted: 2008.10.04  
Published: 2009.02.01

Authors' Contribution:

- A** Study Design
- B** Data Collection
- C** Statistical Analysis
- D** Data Interpretation
- E** Manuscript Preparation
- F** Literature Search
- G** Funds Collection

## Magnesium sulfate reduces postoperative morphine requirement after remifentanil-based anesthesia

Sedat Kaya<sup>MD</sup>, Alper Karamaz<sup>MD</sup>, Ruken Gedik<sup>MD</sup>, Selim Turhanoglu<sup>MD</sup>

Department of Anesthesiology and Reanimation, Dicle University Medical School, Diyarbakir, Turkey

Source of support: Departmental sources

- Абдоминальная гистерэктомия в условиях общей анестезии
- За 15 мин до индукции общей анестезии в/в магnezия 30 мг/кг, затем инфузия 3,3 мл/час
- Достоверное снижение послеоперационной потребности в морфине

## Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery

T. O. Seyhan<sup>1\*</sup>, M. Tugrul<sup>1</sup>, M. O. Sungur<sup>2</sup>, S. Kayacan<sup>1</sup>, L. Telci<sup>1</sup>,  
K. Pembeci<sup>1</sup> and K. Akpir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anaesthesiology, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Turkey.

<sup>2</sup>Department of Anaesthesiology, University of Louisville, Louisville, KY, USA

- Исследовали эффективность различных схем назначения сульфата магния
- Наилучший эффект – болюс 40 мг/кг с последующей инфузией 10 мг/кг/час
- Снижение интраоперационной дозы пропофола со  $140,7 \pm 16,5$  до  $101,3 \pm 9,7$  мкг/кг/час, атракуриума – с  $0,4 \pm 0,06$  до  $0,34 \pm 0,06$  мг/кг/час, послеоперационной дозы морфина – с  $0,88 \pm 0,14$  до  $0,53 \pm 0,21$  мг/кг

# Каковы механизмы потенцирования сульфатом магния эффекта различных препаратов для общей анестезии?

- $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  являются конкурентами за пресинаптические кальциевые каналы
- Эти каналы задействованы в процессах высвобождения возбуждающих аминокислот и являются одними из основных точек действия общих анестетиков
- Показана способность сульфата магния снижать МАК галотана (*Dickenson A., 1990*)

# Каковы механизмы потенцирования сульфатом магния эффекта различных препаратов для общей анестезии?

- $Mg^{2+}$  подавляет выброс ацетилхолина в моторных нервных окончаниях, потенцируя таким образом эффект миорелаксантов



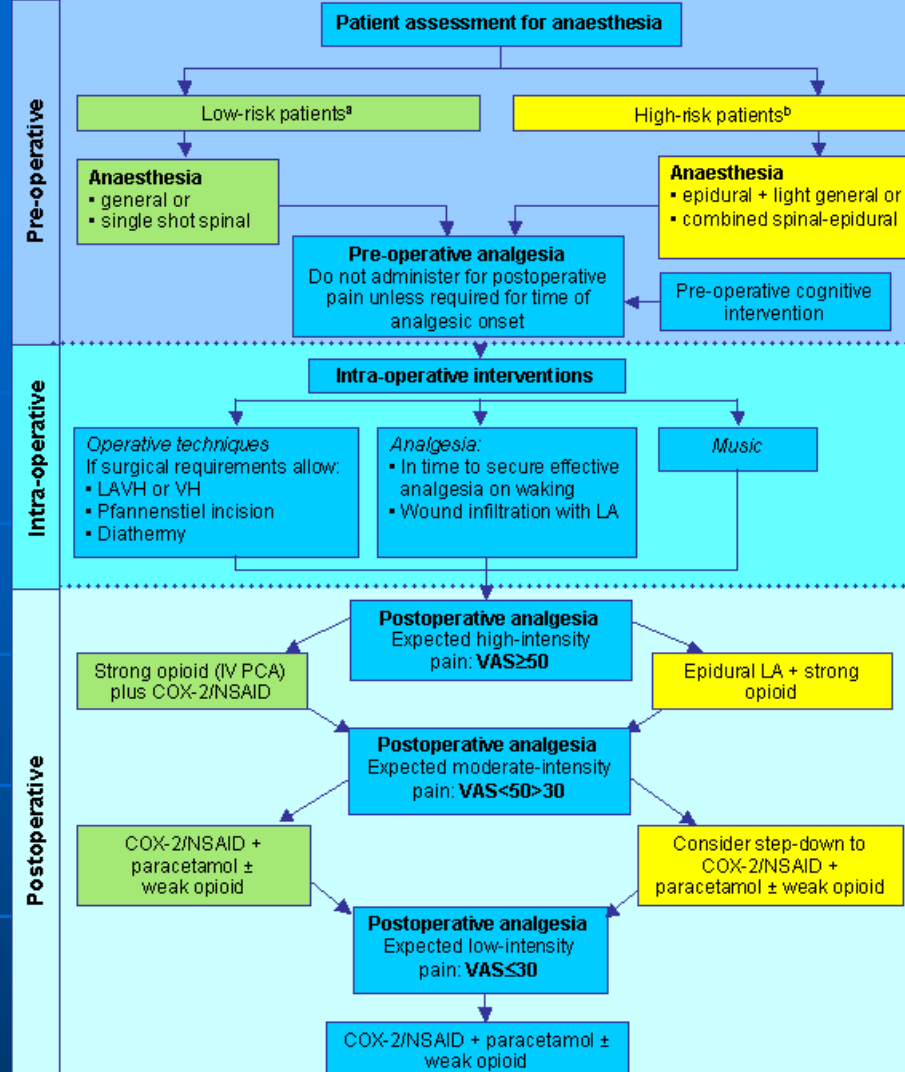
# В настоящее время установлено, что сульфат магния:

- Потенцирует анальгетический эффект опиоидов
- Замедляет развитие острой толерантности к ним
- Снижает выраженность толерантности пациентов к опиоидным анальгетикам

# PROSPECT - Procedure Specific Postoperative Pain Management



<http://www.postoppain.org>



### Not recommended

- **Systemic or epidural**  
adenosine, clonidine, NMDA-receptor antagonists, benzodiazepines, homeopathic arnica, pentazocine, clomipramine, delta-9-tetrahydrocannabinol or naloxone at any time
- **Operative techniques**  
unsutured peritoneum technique, surgical drains or wet dressings
- **Modes of administration**  
Strong opioids: IM, intra-nasal, oral slow-release tablets or transdermal patches; intraperitoneal local anaesthetic; or postoperative wound infiltration of local anaesthetic
- **Non-pharmacological techniques**  
music or self-relaxation techniques postoperatively

# Кесарево сечение: что порекомендовать для послеоперационного обезболивания



# Позитивные моменты применения НПВС для послеоперационного обезболивания в акушерстве

- Эффективны в отношении висцерального компонента боли
- Антигиперальгезивное действие, уменьшение площади зоны гиперальгезии
- Опиоид-сберегающий эффект 20-50%, за счет этого снижение частоты тошноты и рвоты, избыточной седации

# НПВС и гипералгезия

- Через 15 минут после в/в введения 30 мг кеторолака существенно снижается плазменная концентрация ПГЕ<sub>2</sub>
- Через 30 минут достоверно повышаются сниженные пороги боли
- Через 60 и 120 минут уменьшается площадь зоны вторичной гипералгезии

*(Gordon S et al. // Clin.Pharmacol.Ther.; 2002;V.72;175-183, Stubhaug A et al. // Acta Anaesth. Scand.;2007;V.51;1138-1146)*

# Негативные моменты применения НПВС для послеоперационного обезболивания в акушерстве

- Относительно противопоказаны женщинам с преэклампсией, поскольку способны потенцировать гипотензию и ухудшать почечный кровоток
- Описаны случаи послеоперационной атонии матки, которые связывают с назначением кеторолака (*Diemunsch P et al., 1997*)
- Возможно развитие транзиторной нефропатии
- Не следует назначать женщинам с риском геморрагических осложнений
- Противопоказаны при кормлении грудью

# Анальгетики и грудное вскармливание

Препарат	Макс.суточная доза	Соотношение концентрации молоко/ плазма	Безопасность назначения при грудном вскармливании
Парацетамол	4 г per os	0,7-1,3	безопасно
Ибупрофен	1600 мг per os	<0,06	безопасно
Индометацин	300 мг per os	-	Может повышать судорожную готовность новорожденных
Кеторолак	40 мг per os	0,015-0,035	Нет данных
Морфин	40 мг per os	2,45	Безопасно. Возможна кумуляция в крови новорожденных при наличии у них почечной или печеночной недостаточности
Меперидин	25-50 мг в/м, в/в	0,68-6,13	Повторное назначение может вызвать депрессию новорожденных



# Рекомендации по обезболиванию при кесаревом сечении

	Рекомендуется	Не рекомендуется
До операции	-	Кетамин, НПВС, сульфат магния, габапентин, продленная ЭА
Во время операции	СА парацетамол 1 г в/в кап за 15 мин окончания операции	
После операции	Парацетамол по 1 г в/в кап (в течение 15 мин) через 6 час или по 1 г per os 3-4 h/cen  Опиоидные анальгетики по строгим показаниям	

## Chronic Pain after Cesarean Section. Influence of Anesthetic/Surgical Technique and Postoperative Analgesia

Thais Orrico de Brito Cançado <sup>1</sup>, Maruan Omais <sup>1</sup>, Hazem Adel Ashmawi <sup>2</sup>, Marcelo Luis Abramides Torres <sup>3</sup>

- 443 пациентки, оперированных в условиях СА
- Средняя частота ХПБС через 3 месяца после операции – **11,4%**
- Однако при исключении группы пациенток, не получавших НПВС в послеоперационном периоде, это показатель снизился до **7,9%**
- Вывод: СА гипербарическим 0,5% бупивакаином + НПВС после операции позволяет снизить частоту ХПБС после кесарева сечения

*Zirak N., Soltani G., Hafizi L., Mashayekhi Z., Kashani I.  
Shoulder pain after caesarean section: comparison between  
general and spinal anaesthesia. J.Obstet. Gynaecol., 2012;  
32:347-349.*

- Включено 200 пациенток, перенесших кесарево сечение, 50% оперированы в условиях СА
- Жалобы на боль в плече после операции предъявили 39,5% пациенток
- При этом среди оперированных под общей анестезией этот показатель составил **40%**, среди оперированных под СА – **19%**
- Среди оперированных под общей анестезией боль высокой и средней интенсивности отметили **5 и 19** пациенток, среди оперированных под СА – **1 и 1**

# Optimal Pain Management in Total Abdominal Hysterectomy

Laleh Azari, PharmD\*†, Joseph T. Santoso, MD‡§, and Shelby E. Osborne, DO¶

\*Clinical Pharmacy Specialist, Oncology, Department of Pharmacy, Methodist University Hospital; †Assistant Professor, ‡Director, Gynecology Oncology Division, §Professor, ¶Postgraduate Trainee, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN

(Анализ 89 контролируемых рандомизированных исследований)

Volume 68, Number 3  
OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY  
Copyright © 2013  
by Lippincott Williams & Wilkins

- Для купирования болевого синдрома чаще всего применяется КПА опиоидными анальгетиками (обычно морфин)
- Однако исследования последних лет все больше пропагандируют концепцию мультимодальной анальгезии с применением как опиоидов, так и разнообразных неопиоидных анальгетиков, в частности, НПВС, различных вариантов регионарных блокад, антагонистов NMDA-рецепторов, магнезии и габапентина

# Суммарные рекомендации по периоперационному обезболиванию при абдоминальной гистерэктомии

Этап	Препараты и методики
До операции	Парацетамол 1 г в/в за 30 мин до операции Габапентин 300-1200 мг per os за 1 час до операции У эмоционально лабильных пациентов бензодиазепин на ночь перед операцией и повторно за 2 часа до операции
Во время операции	Морфин интратекально 5 мкг ТАР-блок ропивакаин 0,2% под контролем УЗ по 20 мл с каждой стороны Эпидуральный катетер разместить над фасцией вдоль линии разреза, соединить с КПА-помпой, ропивакаин 0,2%, нагрузочный болюс 10 мл, далее болюсы по 5 мл, интервал 10 мин, продолжать в течение 12-24 часов
После операции	КПА морфином, нагрузочный болюс 5 мг, далее болюсы по 2 мг, интервал 10 мин Продолжить парацетамол по 1 г каждые 6 часов Продолжить габапентин (до 2400 мг/сут) в течение 7 суток Кеторолак 15-30 мг в/в каждые 6 часов в течение 24-48 часов

# Рекомендации по обезболиванию при гистерэктомии открытой (вариант 1)

	<b>Рекомендуется</b>	<b>Не рекомендуется</b>
До операции	Кетамин 12,5 мг в/в в индукции, кеторолак 30 мг (лорноксикам 8 мг) в/в за 20 мин до разреза, катетеризация эпидурального пространства Th <sub>10-11</sub> , болюс ропивакаин 0,375% - 10-12 мл (40-50 мг)	Парацетамол, опиоидные анальгетики в/м или в/в
Во время операции	Общая анестезия, ИВЛ, + инфузия кетамина + ЭА в качестве компонента (возможно в виде инфузии 0,2% ропивакаина ± фентанил 100 мкг)	СА или ЭА в «чистом виде»
После операции	Продленная ЭА ропивакаин 0,2% 6-8 мл/час в течение 24-48 час, кеторолак 30 мг / 2-3 сут в/м в течение 2-3 сут	Парацетамол, метамизол

# Рекомендации по обезболиванию при гистерэктомии открытой (вариант 2)

	<b>Рекомендуется</b>	<b>Не рекомендуется</b>
До операции	Кеторолак 30 мг (лорноксикам 8 мг) в/в за 20 мин до разреза, сульфат магния 25% болюс 2,5 г (10 мл), катетеризация эпидурального пространства Th <sub>10-11</sub> , болюс ропивакаин 0,375% - 10-12 мл (40-50 мг)	Парацетамол, опиоидные анальгетики в/м или в/в
Во время операции	Общая анестезия, ИВЛ, + ЭА в качестве компонента (возможно в виде инфузии 0,2% ропивакаина ± фентанил 100 мкг) + в/в инфузия сульфата магния 2 мл/час	СА или ЭА в «чистом виде»
После операции	Продленная ЭА ропивакаин 0,2% 6-8 мл/час в течение 24-48 час + инфузия сульфата магния 2 мл/час в течение 20-24 часов, кеторолак 30 мг / 2-3 сут в/м в течение 2-3 сут	Парацетамол, метамизол

# Рекомендации по обезболиванию при гистерэктомии открытой (вариант 3)\*

	Рекомендуется	Не рекомендуется
До операции	Габапентин 600-900 мг за 10 час до операции + 300 мг за 1 час до операции, кетамин 12,5 мг в/в в индукции, катетеризация эпидурального пространства Th <sub>10-11</sub> , болюс ропивакаин 0,375% - 10-12 мл (40-50 мг)	Парацетамол, опиоидные анальгетики в/м или в/в
Во время операции	Общая анестезия + инфузия кетамина 2-4 мкг/кг/мин + ЭА в качестве компонента (возможно в виде инфузии 0,2% ропивакаина ± фентанил 100 мкг)	СА или ЭА в «чистом виде»
После операции	Продленная ЭА ропивакаин 0,2% 6-8 мл/час в течение 24-48 час + габапентин 600-900 мг/сут в течение 5-6 суток**	Парацетамол, метамизол

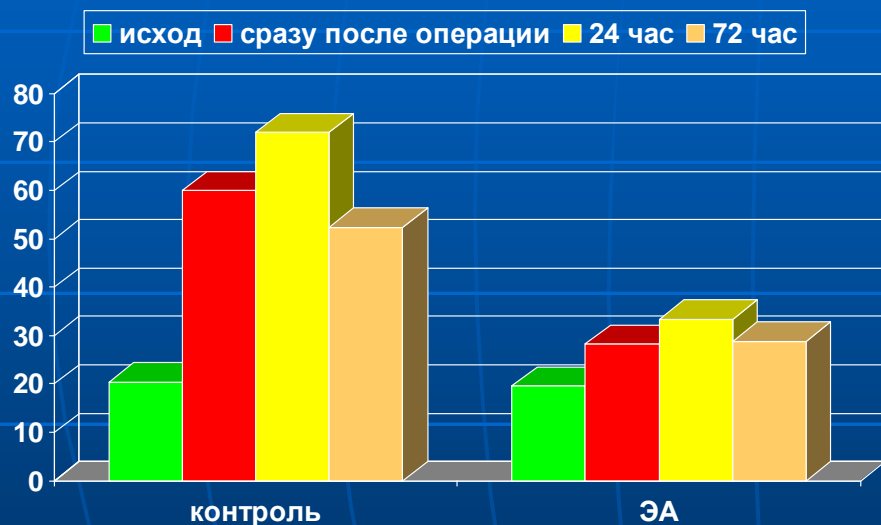
\* - вариант для пациенток с противопоказаниями к НПВС и высоким риском ХПБС,

\*\* - после прекращения ЭА – нефопам (акупан) по 20 мг 3-4 р/сут в/м

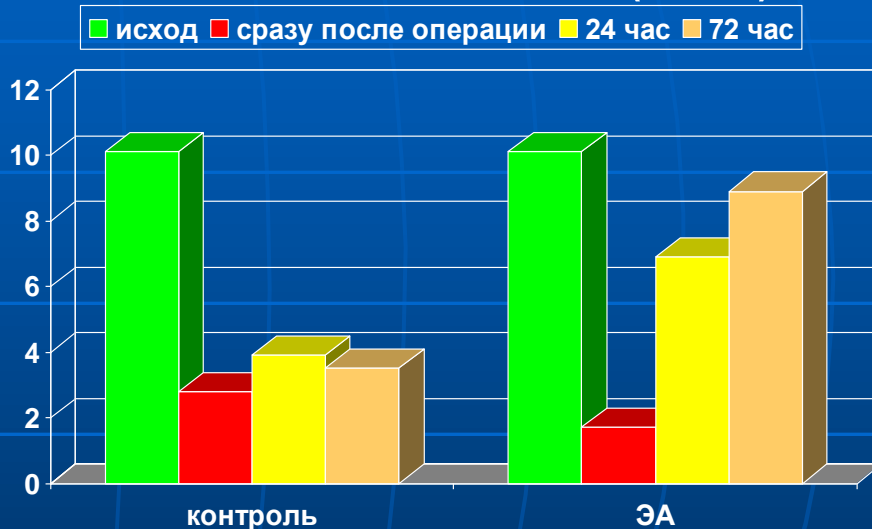


# Превентивное влияние продленной ЭА на цитокиновый ответ при радикальной гистерэктомии по поводу рака шейки матки

## Динамика ИЛ-6 в плазме (пг/мл)



## Динамика ИЛ-2 в плазме (пг/мл)



Избыточная продукция цитокинов способствует повышению интенсивности боли

# Рекомендации по обезболиванию при гистерэктомии лапароскопической (вариант 1)

	<b>Рекомендуется</b>	<b>Не рекомендуется</b>
До операции	Кеторолак 30 мг (лорноксикам 8 мг) в/в за 20 мин до разреза, сульфат магния 25% болюс 2,5 г (10 мл), кетамин 12,5 мг в индукции	Парацетамол, опиоидные анальгетики в/м или в/в
Во время операции	Инфильтрация тканей в месте установки портов - ропивакаин 0,375% по 4-5 мл на каждый порт, общая анестезия, ИВЛ, + в/в инфузия кетамина в/в 2-4 мкг/кг мин	СА или ЭА в качестве компонента
После операции	Кеторолак 30 мг / 3 сут в/м в течение 2-3 сут ± трамадол 100-200 мг	Парацетамол, метамизол

# Рекомендации по обезболиванию при гистерэктомии лапароскопической (вариант 2)

	<b>Рекомендуется</b>	<b>Не рекомендуется</b>
До операции	Кеторолак 30 мг (лорноксикам 8 мг) в/в за 20 мин до разреза, сульфат магния 25% болюс 2,5 г (10 мл)	Парацетамол, опиоидные анальгетики в/м или в/в
Во время операции	Инфильтрация тканей в месте установки портов - ропивакаин 0,375% по 4-5 мл на каждый порт, общая анестезия, ИВЛ, + инфузия сульфата магния 2 мл/час	СА или ЭА в качестве компонента
После операции	Инфузия сульфата магния 2 мл/час в течение 20-24 часов, кеторолак 30 мг / 2-3 сут в/м в течение 2-3 сут	Парацетамол, метамизол

# Рекомендации по обезболиванию при гистерэктомии лапароскопической (вариант 3)\*

	Рекомендуется	Не рекомендуется
До операции	Габапентин 600-900 мг за 10 час до операции + 300 мг за 1 час до операции, кетамин 12,5 мг в/в в индукции	Парацетамол, опиоидные анальгетики в/м или в/в
Во время операции	Инфильтрация тканей в месте установки портов - ропивакаин 0,375% по 4-5 мл на каждый порт, общая анестезия + инфузия кетамина 2-4 мкг/кг/мин	СА или ЭА в качестве компонента
После операции	Габапентин 600-900 мг/сут в течение 5-6 суток** + нефопам (акупан) 20 мг 3-4 р/сут ± трамадол 100-200 мг	Парацетамол, метамизол

\* - вариант для пациенток с противопоказаниями к НПВС и высоким риском ХПБС,



***Благодарю за внимание!***

# Chronic pain after caesarean delivery: an Australian cohort

T. T. LIU\*, A. RAJU†, T. BOESEL‡, A. M. CYNA§, S. G. M. TAN\*\*

*Department of Anaesthesia and Pain Management, Nepean Hospital, Penrith, New South Wales, Australia*

# Analgesia after caesarean delivery

N. J. McDONNELL\*, M. L. KEATING†, N. A. MUCHATUTA‡, T. J. G. PAVY§, M. J. PAECH\*\*

*Department of Anaesthesia and Pain Medicine, King Edward Memorial Hospital for Women, Perth, Western Australia, Australia*

# Post-Cesarean Delivery Analgesia

Jeff Gadsden, MD\*, Stuart Hart, MD†, and Alan C. Santos, MD, MPH†

\*Department of Anesthesiology, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center of Columbia University, New York, New York;

†Department of Anesthesiology, Ochsner Clinic Foundation, New Orleans, Louisiana

(Anesth Analg 2005;101:S62-S69)



# **Better late than never? Impact of local analgesia timing on postoperative pain in laparoscopic surgery: a systematic review and metaanalysis**

**Shaun M. Coughlin · Paul J. Karanicolas ·  
Heather M. A. Emmerton-Coughlin · Bilge Kanbur ·  
Savas Kanbur · Patrick H. D. Colquhoun**

**Surg Endosc (2010) 24:3167–3176**

Anaesth Intensive Care 2009; 37: 748-752

# Incidence and risk factors for chronic pain after caesarean section under spinal anaesthesia

B. L. SNG\*, A. T. H. SIA†, K. QUEK‡, D. WOO§, Y. LIM\*\*

*Department of Women's Anaesthesia, KK Women's and Children's Hospital, Singapore*

*Review Article*

## Chronic pain after hysterectomy

B. BRANDSBORG<sup>1</sup>, L. NIKOLAJSSEN<sup>1</sup>, H. KEHLET<sup>2</sup> and T. S. JENSEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Danish Pain Research Center, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark and <sup>2</sup>Section of Surgical Pathophysiology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

# Chronic pain following Caesarean section

L. NIKOLAJSSEN<sup>1</sup>, H.C. Sørensen<sup>2</sup>, T.S. JENSEN<sup>3</sup> and H. KEHLET<sup>4</sup>

Departments of <sup>1</sup>Anesthesiology and <sup>2</sup>Gynaecology and Obstetrics, Viborg Hospital, <sup>3</sup>Danish Pain Research Center, University of Aarhus, and <sup>4</sup>Department of Surgical Gastroenterology, Hvidovre Hospital, University of Copenhagen, Denmark

*Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 111–116  
Printed in Denmark. All rights reserved

# Effect of Preemptive Epidural Analgesia on Cytokine Response and Postoperative Pain in Laparoscopic Radical Hysterectomy for Cervical Cancer

Jeong-Yeon Hong, M.D., and Kyung T. Lim, M.D.

*Regional Anesthesia and Pain Medicine, Vol 33, No 1 (January–February), 2008: pp 44–51*

# Postcesarean analgesia: effective strategies and association with chronic pain

Patricia Lavand'homme

Current Opinion in Anaesthesiology 2006, 19:244–248

# Postoperative Pain Management in Obstetric Anesthesia—New Challenges and Solutions

Albert Y. Leung, MD\*

Department of Anesthesiology, University of California, San Diego, San Diego, CA

Journal of Clinical Anesthesia 16:57–65, 2004

# Pain following hysterectomy: Epidemiological and clinical aspects

*Birgitte Brandsborg*

Dan Med J 2012;59(1): B4374