

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»**

на правах рукописи

Смирнова Ольга Вячеславовна

«Профилактика и лечение болевого синдрома после экстирпации матки»

Специальность:

14.01.20 Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
дмн, проф В.Х. Тимербаев,
дмн О.Ю. Реброва

Москва, 2019 г.

Оглавление

Введение	стр. 4
Глава 1. Обзор литературы. Современные представления о послеоперационном обезболивании женщин, перенесших операцию экстирпации матки	стр. 11
1.1 Факторы прогноза интенсивности послеоперационной боли	стр. 11
1.2 Антikonвульсанты и клонидин	стр. 13
1.3 Нестероидные противовоспалительные препараты	стр. 16
1.4 Парацетамол	стр. 19
1.5 Опиоидные анальгетики	стр. 21
1.6 Нефопам	стр. 24
1.7 Кетамин	стр. 25
1.8 Нейроаксиальные блокады	стр. 26
1.9 Блокада нервов в поперечном пространстве живота	стр. 30
1.10 Инфильтрация раны раствором местного анестетика	стр. 33
1.11 Другие методики послеоперационного обезбоживания	стр. 35
1.12 Рекомендации группы PROSPECT	стр. 36
Глава 2. Материалы и методы исследования	стр. 38
2.1 Клиническая характеристика больных	стр. 38
2.2 Методы исследования и обезбоживания	стр. 40
2.3 Статистический анализ данных	стр. 45
Глава 3. Результаты исследования	стр. 47
3.1 Особенности острого и хронического болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки	стр. 47
3.2 Оценка эффективности и безопасности различных методов обезбоживания у пациенток, перенесших экстирпацию матки	стр. 50
3.3 Факторы прогноза интенсивности послеоперационной боли	стр. 62
3.3.1 Социо-демографические и клинические факторы прогноза	стр. 62

3.3.2 Психологические факторы прогноза	стр. 64
3.3.3 Альгометрия	стр. 66
3.3.4 Математическая модель прогнозирования умеренной и сильной динамической боли после операции	стр. 67
3.3.5 Математическая модель прогнозирования хронической боли через 5-7 месяцев у пациенток после экстирпации матки	стр. 73
Глава 4. Формализованный алгоритм выбора схемы обезболивания у пациенток после экстирпации матки с учетом возможных факторов прогноза интенсивности послеоперационной боли	стр. 82
Заключение	стр. 86
Выводы	стр. 91
Рекомендации в практику	стр. 93
Список литературы	стр. 94
Список принятых сокращений	стр. 112

Введение

Актуальность проблемы

Адекватное послеоперационное обезболивание является одним из необходимых условий для скорейшего возвращения пациента к повседневной активности после хирургического вмешательства. Боль во время и после хирургического вмешательства обусловлена активацией ноцицепторов в тканях вследствие их повреждения. Различают ноцицептивную и нейропатическую составляющие послеоперационного болевого синдрома. Ноцицептивная боль возникает при повреждении тканей, активации периферических болевых рецепторов и выброса медиаторов воспаления. В результате, происходит снижение порога возбуждения этих рецепторов, они становятся чрезвычайно чувствительными к любому раздражению. Этот процесс получил название периферической сенситизации, которая в дальнейшем приводит к возникновению первичной гипералгезии.

Ноцицептивная боль после операций на брюшной полости складывается из двух компонентов: висцерального и соматического. Висцеральная боль при экстирпации матки возникает вследствие активации ноцицепторов вегетативных нервных волокон параметрия, верхней части влагалища и висцеральной брюшины, в то время как соматическая боль обусловлена стимуляцией нижних грудных и верхних поясничных нервов, иннервирующих кожу, мягкие ткани, фасции и мышцы. Особенностью хирургической техники при обширных гинекологических вмешательствах является то, что в процессе выделения матки происходит ее натяжение, а висцеральная боль возникает как раз в результате растяжения внутреннего органа, а не его разреза во время операции [1]. Висцеральная боль доминирует на протяжении первых 48 часов после экстирпации матки, а соматическая выходит на первый план спустя 48-72 часа,

что, вероятно, обусловлено более быстрым заживлением брюшины по сравнению с кожей и мягкими тканями [2].

Нейропатический компонент острой послеоперационной боли обусловлен непосредственным повреждением нервов, находящихся в зоне разреза. Длительно существующая афферентная импульсация в результате раздражения периферических болевых рецепторов, как и повреждение нервных волокон, приводят к развитию процессов гипервозбудимости нейронов задних рогов спинного мозга (центральной сенситизации), возникновению вторичной гипералгезии и хронизации болевого синдрома [3]. Таким образом, после обширных гинекологических вмешательств может возникнуть проблема не только острой, но и хронической послеоперационной боли. По данным различных авторов, частота развития хронического болевого синдрома у женщин после экстирпации матки варьирует от 5% до 32% [4; 5; 6].

В настоящее время общепризнано, что лечение острого болевого синдрома средней и высокой интенсивности после обширных операций в брюшной полости (в том числе и экстирпации матки), как правило, осуществляется путем применения мультимодальной, или «сбалансированной» анальгезии. Такой подход подразумевает использование комбинации неопиоидных и опиоидных анальгетиков, применение различных регионарных и немедикаментозных методик [7; 8]. Одновременное назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет снизить дозировки и, соответственно, побочные эффекты каждого из них, улучшить качество обезболивания, способствует ранней реабилитации пациентов [8; 9]. Однако, несмотря на внедрение в практику мультимодального обезболивания, увеличение знаний о патофизиологии боли, появление современных препаратов, лекарственных форм и способов их доставки, опросы пациентов, проведенные в последние годы, показали, что качество послеоперационного обезболивания остается неудовлетворительным [10]. При планировании послеоперационного обезболивания пациенток после экстирпации матки часто не учитываются психо-эмоциональное состояние женщин перед

операцией и их индивидуальная чувствительность к боли. В то же время известно, что повышенный уровень тревожности, наличие депрессии могут приводить к увеличению интенсивности послеоперационной боли и требовать более агрессивной тактики обезболивания [11].

Кроме того, современная анальгезия в гинекологической хирургической практике должна «вписываться» в общую тактику периоперационного ведения больных по принципам хирургии быстрого восстановления. Основу данного подхода составляют: детальное информирование больного о плане лечения, упрощение его подготовки к операции, применение минимально инвазивных способов оперативного лечения, оптимизация анестезии и контроля боли и активное послеоперационное восстановление, в том числе раннее энтеральное питание и мобилизация. Применение подобной доктрины позволяет уменьшить выраженность стрессовых реакций и дисфункцию органов, значительно сокращая время, необходимое для полного восстановления после операции [12].

Следует признать, что до сих пор не определена предпочтительная методика обезболивания пациенток после экстирпации матки, которая соответствовала бы следующим требованиям: эффективное купирование соматической и висцеральной, статической и динамической боли после операции, минимизация побочных эффектов анальгетиков, возможность ранней реабилитации больных в рамках концепции хирургии быстрого восстановления, профилактика хронизации послеоперационной боли. Не существует единственного оптимального и надежного метода анальгезии, который подходит всем пациенткам без исключения. Таким образом, проблема лечения и профилактики острого и хронического болевого синдрома у больных после экстирпации матки сохраняет высокую актуальность, что и привело к появлению данного исследования.

Цель исследования

Построение формализованного алгоритма выбора схемы обезболивания у пациенток с острым болевым синдромом, перенесших операцию экстирпации матки.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности острого и хронического болевого синдрома у пациенток после гистерэктомии.
2. Оценить эффективность обезболивания, применяемого в повседневной практике у пациенток, перенесших экстирпацию матки.
3. С применением методов математического моделирования выявить комплекс предикторов выраженности острой послеоперационной боли у пациенток после экстирпации матки.
4. Определить комплекс предикторов вероятности развития хронической боли у оперированных пациенток в отдаленном периоде.
5. Изучить эффективность и безопасность различных методов обезболивания у пациенток, перенесших гистерэктомию, для построения алгоритма выбора оптимального метода послеоперационного обезболивания.

Научная новизна

Изучена эффективность и безопасность схем мультимодального обезболивания пациенток, перенесших гистерэктомию. Выявлен комплекс факторов прогноза умеренной и сильной острой послеоперационной боли, хронического болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки. Впервые определена степень влияния таких факторов риска на исход оперативного лечения, а на их основе предложен индивидуальный подход к организации

послеоперационного обезболивания. Создан формализованный алгоритм действий для обеспечения эффективного послеоперационного обезболивания у пациенток, перенесших операцию экстирпации матки.

Практическая значимость

Разработан современный комплекс мер для повышения эффективности послеоперационного обезболивания у пациенток, которым предполагается выполнять экстирпацию матки.

Положения, выносимые на защиту

1. Интенсивность статического и динамического болевого синдрома максимальна в первые сутки после экстирпации матки. Через 4-6 месяцев после экстирпации матки у 16% женщин сохраняется болевой синдром, связанный с операцией.
2. Рутинно применяемое обезболивание по требованию не позволяет адекватно купировать как статический, так и динамический болевой синдром после экстирпации матки.
3. Применение мультимодальной схемы послеоперационного обезболивания с введением кетопрофена, парацетамола, морфина, а также дополнительное введение нефопама, или выполнение блокады нервов в поперечном пространстве живота или эпидуральной анальгезии приводят к значимому снижению интенсивности послеоперационной боли по сравнению с обезболиванием «по требованию».
4. Математическая модель, использующая определенные факторы (анамнестические, клинические), позволяет прогнозировать возникновение боли умеренной и высокой интенсивности после экстирпации матки, а также развитие хронического болевого синдрома.

5. Построение математических моделей прогнозирования, основанных на учете факторов прогноза развития умеренной и сильной послеоперационной боли, а также развития хронического болевого синдрома, позволило разработать алгоритм выбора методики послеоперационного обезболивания и дальнейшего ведения пациенток для достижения адекватной аналгезии.

Степень достоверности результатов исследования

Научные результаты выполненной работы обладают высокой степенью достоверности, что обеспечивается примененными методами статистического анализа данных в соответствии с поставленными задачами.

Внедрение результатов работы в практику

Основные теоретические и прикладные аспекты работы применяются в практике отделения анестезиологии-реанимации №1 НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Результаты исследования включены в программу послеоперационного обезболивания пациенток, перенесших экстирпацию матки.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на основании проспективного исследования: были обследованы 100 женщин, которым выполнялась экстирпация матки. При подготовке к операции изучались возможные факторы прогноза интенсивного болевого синдрома: социо-демографические (возраст, масса тела, курение, уровень образования); болевой анамнез (наличие и интенсивность боли до операции по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ)); болевой порог и толерантность к боли; результаты тестов Спилбергера-Ханина (степень тревожности) и Бэка (степень депрессии). Женщины оценивали

ожидаемую интенсивность послеоперационной боли по 100 мм ВАШ. Интенсивность послеоперационной боли оценивали в покое и при движении по 100 мм ВАШ, также фиксировали количество потребленного морфина, нежелательные явления, связанные с обезболиванием. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США).

Апробация работы

Основные материалы исследования представлены на XI научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии», Москва, 27 июня 2013 года; заседании Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов, 18 июня 2013 года; 4-м международном симпозиуме «Pain in the Baltics», 29-30 ноября 2013 года Таллин; заседании Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов, 16 апреля 2014 года; международном конгрессе «Euroanaesthesia-2015», Берлин, Германия, 1 июня 2015 года; научно-практической конференции с международным участием «Боль. Проблемы и решения» 20 октября 2015, Москва; XV съезде федерации анестезиологов и реаниматологов, Москва, 17-20 сентября, 2016; на заседании проблемно-плановой комиссии №7 «Реаниматология, анестезиология и интенсивная терапия», 16 марта 2017 года.

Личный вклад автора

Автору принадлежит реализация исследования на всех этапах: планирования, сбора научного материала, статистической обработки, анализа и интерпретации полученных данных. Автором лично проведены научное обоснование, разработка, освоение и внедрение методик обезбоживания. Автор в полном объеме владеет использованными в диссертационной работе методиками

обезболивания, принимал непосредственное участие в проведении анестезии и послеоперационного обезболивания у большинства пациентов, включенных в исследование.

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 19 печатных работах в виде статей и тезисов в журналах, в том числе 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, которые содержат описание материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, выводов, рекомендаций в практику и списка литературы. Иллюстрированный материал представлен в виде 28 таблиц и 10 рисунков. Библиография содержит 159 источников литературы.

Глава 1. Обзор литературы. Современные представления о послеоперационном обезболивании женщин, перенесших операцию экстирпации матки

1.1 Факторы прогноза интенсивности послеоперационной боли

Очевидно, что боль после операции обусловлена в первую очередь хирургической травмой, но интенсивность болевого синдрома зависит не только от особенностей хирургической техники. Существует несколько групп факторов прогноза, наличие которых позволяет предвидеть развитие интенсивного болевого синдрома после операции.

К демографическим факторам прогноза относят возраст и пол. По данным большинства исследований, женщины испытывают более интенсивный послеоперационный болевой синдром, чем мужчины. Также у женщин более высока вероятность развития хронического болевого синдрома [13,14]. Немаловажным фактором в прогнозировании выраженной послеоперационной боли является возраст. В исследованиях, посвященных изучению боли после гинекологических операций, было выявлено, что риск развития интенсивного болевого синдрома выше у более молодых пациенток [15,16].

Психо-эмоциональное состояние пациенток также играет большую роль в прогнозировании развития боли после операции. К основным психологическим факторам прогноза развития выраженного болевого синдрома у женщин после гинекологических операций можно отнести депрессию и тревожность, а также катастрофизацию боли [13, 17, 18, 19, 20]. Как показывают исследования, уровень ситуационной тревожности возрастает за день до оперативного вмешательства, достигая максимума ко времени поступления в операционную [13, 17, 21]. Между тем, известно, что интенсивность болевого синдрома выше у женщин, имеющих высокий уровень ситуационной тревожности вечером накануне операции [17, 21]. Страх женщин перед предстоящей операцией

ассоциируется с более интенсивным послеоперационным болевым синдромом, в то время как оптимизм способствует более быстрому выздоровлению и улучшает качество жизни [22]. Кроме того, ожидание боли, наряду с повышенной тревожностью, может также привести к увеличению интенсивности болевого синдрома у пациенток после гинекологических операций[23].

Одним из методов предоперационного обследования больных, позволяющих предположить, насколько будет выражен послеоперационный болевой синдром, является определение болевого порога и толерантности к боли. В различных исследованиях, в том числе у женщин, которым проводилась экстирпация матки, была показана взаимосвязь между этими показателями и интенсивностью болевого синдрома в послеоперационном периоде [15, 21, 24].

Можно предположить развитие выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде и по наличию боли, связанной с основным заболеванием. Женщины, которые испытывали хроническую боль до операции, чаще страдают от послеоперационного болевого синдрома высокой интенсивности [15, 22].

Одним из основных факторов прогноза, приводящих к формированию хронического болевого синдрома, является выраженный послеоперационный болевой синдром и неадекватное его лечение [6, 22, 25]. К другим факторам прогноза развития хронического болевого синдрома у женщин после экстирпации матки относят: предшествующие операции на органах брюшной полости и малого таза, кесарево сечение, наличие других хронических болевых синдромов различной локализации, длительность операции свыше 3 часов [6, 22, 25]. В прогнозировании хронической послеоперационной боли важно учитывать особенности хирургической техники. Так, при доступе по Пфанненштилю или чрезвлагалищной экстирпации матки имеется тенденция к снижению вероятности развития хронического болевого синдрома [6, 25]. По-видимому, играет роль и тактика анестезиологического пособия. Так, по некоторым данным, проведение спинномозговой, но не эпидуральной анестезии, способствует снижению риска

развития хронического болевого синдрома, вероятно за счет более выраженной блокады афферентных импульсов [6].

Таким образом, проблема острого и хронического болевого синдрома у больных после экстирпации матки сохраняет высокую актуальность и требует проведения дальнейших исследований.

1.2 Антikonвульсанты и клонидин

Повреждение тканей и периферических нервов приводит к повышению активности центральных и периферических ноцицептивных путей, развитию первичной, а, затем, и вторичной гипералгезии [26]. В связи с этим, актуальным является применение до начала оперативного вмешательства (в качестве премедикации) препаратов, обладающих антигипералгетическими свойствами, а именно габапентина и прегабалина.

Впервые габапентин был предложен в 1993 году в качестве противосудорожного препарата. Впоследствии препарат стали применять для лечения хронических болевых синдромов, в том числе постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, невралгии тройничного нерва, боли при онкологических заболеваниях, головной боли. Габапентин представляет собой структурный аналог нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты (GABA). Возможными фармакологическими целями габапентина является селективная активация GABA-рецепторов, блокада AMPA-рецепторов (рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты), отвечающих за трансмиссию нервных импульсов в спинном мозге. Препарат связывает α -2- δ -субъединицы кальциевых каналов, что приводит к снижению тока ионов кальция в клетку, уменьшению высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат, аспартат, субстанция P), участвующих в формировании боли, и, соответственно, снижению повышенной возбудимости нейронов. Габапентин способствует уменьшению боли и потребления опиоидных анальгетиков в

послеоперационном периоде [27, 28, 29, 30, 31, 32]. Помимо этого, препарат, по данным некоторых исследований, обладает анксиолитическим эффектом, способствует снижению частоты развития хронической послеоперационной боли, уменьшает гемодинамический ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи, снижает частоту развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты, а также риск возникновения послеоперационного делирия [30, 33]. В ряде исследований продемонстрировано, что прием 900-1200 мг габапентина за 1 час до операции экстирпации матки приводит к снижению интенсивности послеоперационного болевого синдрома, а также к уменьшению потребления опиоидов после операции [34, 35, 36]. Габапентин эффективнее, чем кетамин, купирует болевой синдром после экстирпации матки, а также оказывает более значимый опиоидсберегающий эффект [30]. Возможно, целесообразно продолжать прием габапентина и в послеоперационном периоде. У женщин, принимавших 3000 мг (1200 мг за час до операции, далее по 600 мг через 8, 16 и 24 часа) габапентина в течение суток после экстирпации матки, отмечено снижение потребления морфина на 32% без значимого уменьшения интенсивности болевого синдрома [37].

Отмечено влияние периоперационного применения габапентина на частоту развития ХБС. У женщин, принимавших этот препарат, частота развития хронической боли после гистерэктомии и ее интенсивность через 1 и 3 месяца были ниже, чем при применении кетамина или плацебо [30, 38].

Прегабалин – аналог габапентина, обладающий большей липофильностью, что способствует улучшению его диффузии через гемато-энцефалический барьер. Препарат обладает более благоприятным фармакокинетическим профилем, его биодоступность не зависит от дозы, он не связывается с белками плазмы и практически не метаболизируется в организме. Прегабалин обладает анальгетической эффективностью, аналогичной габапентину, но, применяется в меньших дозировках [39]. Так, назначение в качестве премедикации женщинам перед экстирпацией матки 300 мг прегабалина или 900 мг габапентина, приводило

к снижению потребления наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в послеоперационном периоде. У женщин, получавших данные препараты, интенсивность болевого синдрома была ниже лишь в первый час после операции, чаще возникала сонливость, но реже – тошнота и рвота [39]. Ittichaikulthol и соавторы выявили, что прием 300 мг прегабалина за 1 час до операции экстирпации матки снижает потребление морфина в послеоперационном периоде, уменьшает интенсивность болевого синдрома, а также повышает удовлетворенность женщин проводимым обезболиванием [40]. В то же время существуют исследования, не подтверждающие профилактический эффект прегабалина: в частности, применение комбинации прегабалина и парацетамола не имело преимуществ перед изолированным введением парацетамола для предупреждения развития выраженной послеоперационной боли [41].

Одним из препаратов, используемых в качестве премедикации у пациенток перед экстирпацией матки, является клонидин – агонист α -адренорецепторов, обладающий антиноцицептивным действием в результате стимуляции центральных нисходящих тормозящих путей центральной нервной системы. Пероральный прием клонидина за 1 час до операции в дозировке 5 мкг/кг способствует снижению интенсивности болевого синдрома, уменьшению послеоперационного потребления опиоидов у женщин после экстирпации матки, которым проводилось как эпидуральное, так и интратекальное введение морфина [42,43]. Другие исследования показывают, что прием 100 мкг клонидина вечером накануне операции, за 1 час до операции и через 24 часа после операции, снижает уровень тревожности, интенсивность болевого синдрома, но не влияет на расход опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде [44]. Важно отметить, что клонидин применяется не в качестве моноанальгезии, а в роли адьюванта в комбинации с другими препаратами.

1.3 Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты наиболее часто используются для лечения острой послеоперационной боли как изолированно, так и в комбинации с опиоидными анальгетиками. нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют синтез циклооксигеназы 1 и 2 типов (ЦОГ 1 и ЦОГ 2), снижая тем самым синтез простагландинов (ПГ) - медиаторов боли и воспаления. Нестероидные противовоспалительные препараты действуют не только в тканях, но и ингибируют синтез ПГ в спинном мозге, воздействуя на этапе модуляции боли [7, 45]. Препараты данной группы широко применяются в дополнение к опиоидным анальгетикам в связи с наличием у них так называемого «опиоидсберегающего эффекта». Применение нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет в большинстве случаев уменьшить количество потребляемых в послеоперационном периоде опиоидов, что способствует снижению частоты и выраженности побочных эффектов, связанных с опиоидными анальгетиками.

С целью обезболивания женщин после обширных гинекологических операций, таких, как экстирпация матки, применяются различные нестероидные противовоспалительные препараты. Несмотря на широкое использование препаратов данной группы результаты лечения остаются довольно противоречивыми. Эффективность кеторолака в раннем послеоперационном периоде у женщин после больших гинекологических операций, по данным некоторых авторов, была сравнима с таковой при применении морфина [46, 47]. Практически всеми исследователями признается опиоидсберегающий эффект нестероидных противовоспалительных препаратов, однако не всегда наблюдается параллельное снижение количества побочных эффектов, связанных с опиоидами, а также уменьшение послеоперационной боли. Так, при использовании индометацина в дополнение к опиоидной анальгезии, расход опиоидного анальгетика был ниже в исследуемой группе, но интенсивность болевого синдрома незначительно снижалась в покое и не отличалась при сравнении с показателями контрольной группы (плацебо) при движении [48]. В другом

исследовании, при назначении НПВП, было продемонстрировано снижение потребления опиоидного анальгетика в течение первой ночи после операции, улучшение качества сна. Частота случаев возникновения тошноты, рвоты и зуда не различалась у женщин, получавших в дополнение к опиоидам кеторолак и плацебо, но пациенткам, получавшим кеторолак, реже требовалось лечение антиэметиками [49]. Ректальное введение диклофенака приводило к снижению потребления морфина в течение первых суток после гистерэктомии по сравнению с плацебо, а также интенсивности болевого синдрома, однако частота возникновения случаев тошноты и рвоты не отличалась в данных группах больных [50, 51].

Несмотря на привлекательность теории упреждающего обезболивания, остается недоказанной целесообразность введения НПВП перед началом операции. Gabbot и соавторы в исследовании, посвященном влиянию времени введения кеторолака на интенсивность болевого синдрома и потребление морфина в послеоперационном периоде у женщин после экстирпации матки, выявили, что применение данного НПВП, вне зависимости от времени введения (до или во время операции) способствует снижению общей дозы морфина, введенного в послеоперационном периоде. Интенсивность болевого синдрома, количество эпизодов тошноты, избыточной седации и частота развития депрессии дыхания не отличались в двух группах [52]. Parke и соавторы также не нашли различий в потреблении морфина женщинами после гистерэктомии, в случаях когда им вводили кеторолак за 30 минут до разреза или же в конце операции [53].

Следует отметить, что при применении как индометацина, так и кеторолака отмечено увеличение периоперационной кровопотери, что может быть связано с негативным влиянием НПВП на агрегацию тромбоцитов в виде угнетения ЦОГ 1 типа и блокады выработки тромбоксана [48, 52]. В связи с неблагоприятным влиянием неселективных ингибиторов ЦОГ на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также систему свертывания крови, особое место в лечении болевого синдрома стали занимать препараты с преимущественным действием на

ЦОГ 2 типа - оксикамы, а также селективные ингибиторы ЦОГ 2 типа – коксибы. Результаты применения оксикамов в качестве послеоперационного обезболивания неоднозначны. В ряде исследований было показано, что применение лорноксикама и мелоксикама снижало интенсивность болевого синдрома у женщин после экстирпации матки, уменьшало количество потребленных опиоидных анальгетиков, увеличивало время до первого требования анальгетика [54, 55]. Применение же теноксикама не приводило к снижению интенсивности болевого синдрома после операции и количества потребленного опиоидного анальгетика [56]. При использовании препаратов этой группы частота случаев возникновения тошноты, рвоты и избыточной седации, связанной с опиоидами, не уменьшалась [54, 56]. При применении теноксикама у некоторых пациентов было отмечено возникновение болей в эпигастрии [56]. Селективные ингибиторы ЦОГ 2 типа – противовоспалительные препараты с более безопасным фармакологическим профилем. Рофекоксиб, примененный у женщин после гистерэктомии, не уступал диклофенаку по анальгетическому и опиоидсберегающему действию и не изменял при этом агрегационную способность тромбоцитов [57]. В других исследованиях также были подтверждены анальгетический и опиоидсберегающий эффекты рофекоксиба и парекоксиба у данной категории больных, однако частота возникновения побочных эффектов опиоидных анальгетиков при их применении была аналогична таковой при введении плацебо [58, 59].

1.4 Парацетамол

Парацетамол был синтезирован в 1878 году и внедрен в клиническую практику в 1893 году. Но, несмотря на столь давнюю историю, механизм его анальгетического эффекта окончательно не установлен. Считается, что в основе действия парацетамола лежит ингибирование ЦОГ в центральной нервной системе (ЦНС), блокада центральных серотониновых рецепторов, влияние на

опиоидные проводящие пути в спинном мозге, а также активация каннабиоидных рецепторов, что, помимо анальгетического эффекта, обеспечивает снижение температуры тела [60]. Парацетамол применяется в качестве одного из компонентов мультимодальной анальгезии, но его опиоидсберегающее действие остается спорным. По сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами, парацетамол имеет меньшее количество противопоказаний к применению и может использоваться в тех случаях, когда введение больным НПВП невозможно [61]. В исследованиях, посвященных изучению опиоидсберегающего эффекта парацетамола и его влиянию на интенсивность болевого синдрома после больших гинекологических операций, рассматривались два основных пути введения: ректальный и внутривенный. Cobby и соавторы установили, что ректальное введение парацетамола в дозе 1,3 г непосредственно после экстирпации матки, а также через 8 и 16 часов после ее завершения приводило к снижению потребления морфина в послеоперационном периоде на 36%, но интенсивность болевого синдрома оставалась выше, чем у пациенток, получавших диклофенак. Частота возникновения побочных эффектов не различалась в исследуемых группах, несмотря на наличие опиоидсберегающего эффекта [62]. Иной результат был получен Векс и соавторами, которые показали, что ректальное введение парацетамола в дозировке от 20 до 40 мг/кг не улучшало качество анальгезии, не приводило к снижению потребления опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде и частоты возникновения побочных эффектов [63]. Аналогичные результаты были получены Kvalsvik и соавторами, которые изучали влияние ректального введения 1 г парацетамола каждые 6 часов в течение 2,5 суток после экстирпации матки на интенсивность болевого синдрома и наличие опиоидсберегающего эффекта [64]. Малая эффективность ректальной формы парацетамола, вероятно, связана с низкой концентрацией препарата в плазме крови в связи с непредсказуемой биодоступностью его при данном пути введения. Иная ситуация складывается при внутривенном введении препарата. Однократное внутривенное введение парацетамола в дозировке 1-2

грамма за 30 минут до начала анестезии приводило к снижению интенсивности болевого синдрома, потребления опиоидных анальгетиков и частоты возникновения побочных эффектов в послеоперационном периоде [65, 66].

Основным ограничением к применению парацетамола является его потенциальная гепатотоксичность. Острое повреждение печени может возникать в результате накопления метаболита парацетамола N-ацетил-P-бензохинонимина (NAPQI). Данное вещество быстро конвергируется в печени с антиоксидантом глутатионом с образованием нетоксичного соединения и выводится почками. Однако, увеличение концентрации NAPQI может вызвать центрлобулярный некроз печени. Основными предрасполагающими к развитию данного осложнения факторами являются: превышение максимально допустимой дозировки парацетамола, одновременный прием лекарственных препаратов – индукторов цитохрома P450 в печени (антиконвульсантов, изониазида и других), пониженное содержание глутатиона в организме, хроническое злоупотребление алкоголем. Вероятно также, не следует применять парацетамол у больных с хроническими заболеваниями печени [60].

В целом же, можно заключить, что введение данного лекарственного препарата в качестве одного из компонентов мультимодальной анальгезии может быть оправдано у больных, которым противопоказано применение НПВП.

1.5 Опиоидные анальгетики

Несмотря на развитие концепции мультимодальной анальгезии, опиоидные анальгетики остаются неотъемлемой частью терапии острого послеоперационного болевого синдрома. Для большинства пациентов, которые в послеоперационном периоде нуждаются в применении сильных опиатов, препаратом выбора является морфин [67]. Пути введения опиоидных анальгетиков различны. Наиболее часто применяется подкожный, внутримышечный пути введения или дробное внутривенное введение по методу контролируемого пациентом обезболивания

(КПО). При введении опиоидных анальгетиков путем внутривенного титрования по методу КПО гарантирована полная биодоступность препарата и быстрое достижение высокой концентрации его в плазме крови. При внутримышечном введении препарата проходит более продолжительное время между введением анальгетика, его абсорбцией, достижением необходимой концентрации в плазме крови и, соответственно, наступлением анальгетического эффекта [67]. При сравнении эффективности и безопасности этих методов у женщин, получавших обезболивание после гистерэктомии, не было выявлено различий в интенсивности болевого синдрома, частоте возникновения побочных эффектов и удовлетворенности обезболиванием, однако расход морфина при внутримышечном введении был выше, и чаще требовалась корректировка доз по сравнению с методикой КПО [68]. V. Thomas и коллеги проводили сравнение эффективности и безопасности внутримышечного и внутривенного введения морфина по методу КПО женщинам после экстирпации матки. В данном исследовании было выявлено, что у пациенток, получавших опиоидный анальгетик методом КПО, интенсивность болевого синдрома была ниже, уменьшалась потребность в опиоидах и сокращались сроки госпитализации [18]. Следует отметить, что в большинстве исследований, посвященных обезболиванию женщин после больших гинекологических операций, введение наркотических анальгетиков осуществлялось именно методом КПО.

В различных исследованиях проводилось сравнение эффективности морфина и других опиоидных анальгетиков. При сравнении морфина и петидина у женщин после экстирпации матки выявлено, что оба препарата в равной мере способствуют уменьшению интенсивности болевого синдрома при одинаковой частоте побочных эффектов. Применение петидина может быть более предпочтительным по сравнению с морфином у больных, страдающих бронхиальной астмой в связи с его антихолинэргическим действием [69, 70]. Для купирования болевого синдрома у женщин после экстирпации матки, использовалось и внутривенное введение трамадола как методом КПО, так и

путем непрерывной внутривенной инфузии. Наблюдали снижение частоты возникновения тошноты, зуда и сонливости на фоне уменьшения потребления морфина у женщин, получавших трамадол перед началом операции и последующую внутривенную инфузию в послеоперационном периоде [71, 72]. Очевидно, что при обезболивании женщин после экстирпации матки трамадол вряд ли можно использовать в качестве моноанальгетика, так как он уступает в аналгетической эффективности морфину и петидину [69]. Исследовалось и применение оксикодона в качестве базового обезболивающего средства у женщин после обширных гинекологических операций. Установлено, что оксикодон, по сравнению с морфином, проявляет более сильный аналгетический эффект при купировании висцеральной боли [73].

Проводятся попытки улучшить качество послеоперационного обезболивания за счет добавления к растворам опиоидов различных адъювантов, а также применение комбинации препаратов из разных групп. Так, при введении морфина методом КПО вместе с агонистом альфа-адренорецепторов дексмететомидином было отмечено снижение потребления морфина на 29%, уменьшение интенсивности болевого синдрома и индуцированной морфином тошноты, по сравнению с введением «чистого» раствора морфина. Данное явление обусловлено стимуляцией дексмететомидином центральных альфа-адренорецепторов, что обеспечивает аналгезию, анксиолизис и седацию. Введение дексмететомидина не сопровождалось клинически значимой брадикардией и гипотензией, также у больных не отмечали эпизодов повышенной седации и депрессии дыхания [74]. Было выявлено синергическое действие трамадола и метамизола, вводимых методом КПО, в соотношении 1:1 (эквиванальгетические дозы трамадол/метамизол - 1/12). При использовании такой комбинации препаратов улучшалось качество послеоперационного обезболивания в первые 24 часа после операции, а частота развития побочных эффектов опиоидов снижалась при увеличении содержания метамизола в растворе [71].

Инtrateкальное введение опиоидных анальгетиков представляет собой эффективный метод борьбы с послеоперационной болью. Введение опиоидных анальгетиков в субарахноидальное пространство приводит к непосредственному тормозному модулирующему эффекту на уровне задних рогов спинного мозга, где расположены опиатные рецепторы. При этом блокада двигательных и симпатических волокон остается минимальной [75]. Помимо этого опиоиды частично переходят в жировую клетчатку эпидурального пространства, откуда абсорбируются в системный кровоток [76]. Инtrateкальное введение морфина женщинам, которым выполнялась экстирпация матки, приводило к снижению интенсивности болевого синдрома, потребления морфина в послеоперационном периоде [77, 78, 79]. Уменьшение уровня адреналина, норадреналина и глюкозы в крови у больных, которым проводили инtrateкальное введение морфина указывало на снижение стрессорного ответа на хирургическое повреждение [78]. Необходимо отметить, что в России инtrateкальное введение опиоидных анальгетиков не разрешено к применению.

Применение трансдермальных форм опиоидов для купирования острой послеоперационной боли остается весьма спорным, что связано с отсроченным началом действия активных препаратов в составе трансдермальной терапевтической системы (ТТС), сложностью в быстрой корректировке доз [80]. Ряд исследователей пришли к выводу, что применение ТТС в дополнение к КПО морфином дозозависимо снижает интенсивность болевого синдрома, но, достоверно увеличивает и частоту возникновения депрессии дыхания [81, 82]. В других исследованиях, наоборот, указывается на снижение потребления морфина и интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде без значимого увеличения частоты возникновения побочных эффектов [83,84]. При этом отмечается более простое для больных и медицинского персонала использование ТТС по сравнению с помпами для КПО [84]. Тем не менее, большинство исследователей склоняются к выводу, что послеоперационное обезболивание в хирургии нижнего этажа брюшной полости путем применения ТТС, без

дополнительного введения опиоидных анальгетиков, не приводит к адекватному купированию болевого синдрома и не может применяться рутинно [81, 82, 83].

1.6 Нефопам

Нефопам – неопиоидный анальгетик с центральным механизмом действия, который применялся с 70-х годов прошлого столетия в качестве антидепрессанта и миорелаксанта для лечения спастичности мышц. После внедрения препарата в клиническую практику были выявлены его анальгетические свойства, которые обусловлены ингибированием обратного захвата серотонина, норадреналина и эпинефрина, подавлением активности NMDA-рецепторов (ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспарат) [85, 86]. Еще в 1978 году, AnnmarieHedges и коллеги исследовали анальгетическую эффективность нефопама у женщин после экстирпации матки и выявили, что препарат, по сравнению с плацебо, достоверно снижал интенсивность болевого синдрома. Частота развития побочных эффектов не отличалась в группах [87]. Нефопам по мощности обезболивания не уступал опиоидному анальгетику тилидину при купировании послеоперационного болевого синдрома, в том числе в гинекологии [88]. В настоящее время нефопам широко используется во многих странах для лечения острой и хронической боли. При внутримышечном введении препарат, как правило, хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты чаще проявляются при внутривенном введении препарата. Наиболее значимыми из них являются тахикардия и дисфория, обусловленные атропиноподобным действием препарата. Также возможно возникновение сонливости, тошноты и рвоты, ощущения жара, повышенного потоотделения, задержки мочеиспускания [89]. Авторы обзора литературы, проведенного в 2008 году, заключили, что нефопам, при применении у взрослых пациентов после хирургических вмешательств, обладает опиоидсберегающим эффектом, снижает интенсивность болевого

синдрома в первые сутки после операции, но увеличивает риск возникновения тахикардии и повышенного потоотделения [85].

1.7 Кетамин

Кетамин – это анестетик, который при применении в малых дозировках (менее 1 мкг/кг) обладает анальгетическими свойствами. Механизм действия обусловлен неконкурентным антагонистическим влиянием на NMDA-рецепторы в центральной нервной системе, и блокадой их возбуждения в ответ на болевой стимул, а, следовательно, и торможение развития центральной сенситизации. Кроме того, применение кетамина помогает предотвратить развитие толерантности к опиоидным анальгетикам и гипералгезии, в том числе индуцированной опиоидами [27, 90, 91, 92]. Существуют различные пути введения этого препарата, но в исследованиях, посвященных его применению при обезболивании женщин после экстирпации матки, наиболее часто использовали внутривенный и эпидуральный. В большинстве работ отмечалось, что применение внутривенной инфузии малых доз кетамина в течение операции экстирпации матки приводило к снижению потребления опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде, уменьшению площади зон кожной гипералгезии, но не влияло на интенсивность послеоперационного болевого синдрома [30, 93, 94, 95]. После получения неплохих результатов использования малых доз кетамина, исследователи попытались увеличить эффективность послеоперационного обезбоживания посредством добавления его к раствору морфина. Однако, введение такой комбинации препаратов методом КПО не оправдало себя. Добавление к опиату кетамина не только не привело к снижению интенсивности болевого синдрома у женщин после экстирпации матки, но и способствовало увеличению частоты побочных эффектов, в частности ощущения дисфории, тошноты и зуда [96, 97].

При исследовании введения кетамина в эпидуральное пространство было выявлено, что введение 30 мг кетамина как до, так и после хирургического разреза, приводило к уменьшению интенсивности болевого синдрома, а также снижению потребления опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде [98]. В других исследованиях данная закономерность не прослеживается: эпидуральное введение кетамина не приводило к снижению интенсивности болевого синдрома и не усиливало анальгетическое действие эпидурально введенного морфина [98, 100]. Следует отметить, что кетамин не разрешен в РФ для эпидурального введения.

1.8 Нейроаксиальные блокады

Эпидуральная анестезия (ЭА) широко применяется в качестве метода интра- и послеоперационного обезболивания в хирургической практике, в том числе при обширных гинекологических операциях. Местные анестетики, при введении в эпидуральное пространство, воздействуют на корешки спинномозговых нервов, блокируя проведение афферентной, в том числе и болевой, импульсации [75]. Важным достоинством метода в абдоминальной хирургии является раннее возобновление перистальтики кишечника после операции [101, 102].

С целью обеспечения ЭА при больших гинекологических вмешательствах используются различные местные анестетики, а также адъюванты. Применяются методики, как однократного введения препаратов, так и продленной эпидуральной инфузии в течение нескольких суток после операции. Наиболее часто для ЭА применяются растворы бупивакаина и ропивакаина в различной концентрации. По данным большинства исследований послеоперационная продленная эпидуральная инфузия раствора бупивакаина в сочетании с НПВП и парацетамолом способствовала снижению интенсивности болевого синдрома у женщин после экстирпации матки, сокращению потребления опиоидов, улучшению перистальтики кишечника по сравнению с пациентками, которым

продленную ЭА не проводили [101,102]. Необходимо отметить, что вследствие своей липофильности, бупивакаин обладает большим периодом полувыведения, чем ропивакаин, а также большей токсичностью в отношении ЦНС и сердечно-сосудистой системы [103]. В связи с этим, проводились исследования, сравнивающие эффективность эквивалентных дозировок бупивакаина и ропивакаина, имеющего более благоприятный фармакокинетический профиль. При оценке результатов применения ЭА 0,2% растворами бупивакаина и ропивакаина не было найдено различий в интенсивности послеоперационного болевого синдрома, степени моторного блока и времени восстановления перистальтики кишечника, однако женщинам, получавшим продленное эпидуральное обезболивание ропивакаином, приходилось вводить достоверно большие дозировки кеторолака в качестве дополнительного обезболивания [104]. Изучив преимущества и недостатки растворов местных анестетиков различной концентрации, Brendan T. Finucane и коллеги сообщили, что при однократном введении в эпидуральное пространство 25 мл 0,5%, 0,75% или 1% растворов ропивакаина, или 0,5% раствора бупивакаина качество обезболивания в послеоперационном периоде у женщин после экстирпации матки не отличалось, но, с увеличением концентрации ропивакаина наблюдали увеличение степени моторной блокады и длительности сенсорного блока [105].

В литературе обсуждается оптимальное время начала ЭА: превентивно, до начала операции, после разреза или в послеоперационном периоде? По-видимому, методика превентивного эпидурального введения местного анестетика, в том числе в сочетании с опиоидным анальгетиком, при гинекологических операциях не имеет преимуществ по сравнению с интраоперационным введением [106, 107].

С целью улучшения качества анальгезии в послеоперационном периоде в качестве адъювантов к растворам местных анестетиков могут быть использованы опиоиды. Применяются как гидро-, так и липофильные опиоидные анальгетики. Проведение продленной ЭА женщинам после обширных гинекологических операций раствором бупивакаина как с морфином (50 мкг/мл), так и без него,

приводило к аналогичному снижению интенсивности болевого синдрома. Однако, женщинам, которым проводили ЭА раствором местного анестетика без морфина, чаще требовалось дополнительное системное введение опиоидных анальгетиков и НПВП [108]. По данным другого исследования, интенсивность болевого синдрома была ниже у женщин, которым проводили послеоперационное эпидуральное обезболивание раствором бупивакаина с морфином (50 мкг/мл) по сравнению с применением безопиоидной техники [109]. При сравнении групп женщин, которым в качестве адъюванта к раствору местного анестетика добавляли морфин и фентанил, не наблюдалось различий в интенсивности послеоперационного болевого синдрома, несмотря на различный уровень распространения указанных анальгетиков в эпидуральном пространстве [110].

Исследовались и методики введения раствора морфина без местных анестетиков в эпидуральное пространство женщинам, которым выполняли операцию экстирпации матки. При сравнении качества анальгезии у больных, которым эпидурально вводили морфин в дозировке 60 мкг/кг (в конце операции и через 6 часов после ее окончания), и у пациенток, которым применяли внутривенное обезболивание морфином методом КПО, выявили снижение интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде, а также уменьшение потребления дополнительных опиоидных анальгетиков в группе эпидурального обезболивания [111].

С целью снижения дозировки местных анестетиков, а также уменьшения частоты двигательной блокады при проведении ЭА, начиная со вторых суток после операции возможен переход на контролируемое пациентом эпидуральное обезболивание без постоянной инфузии. Такой метод обезболивания более эффективен, если в раствор местного анестетика добавляют опиоидный анальгетик [112].

Не следует забывать о возможности развития побочных эффектов, связанных с применением комбинации местных анестетиков и опиоидных анальгетиков для ЭА. Самыми распространенными из них являются: кожный зуд,

тошнота и рвота, задержка мочеиспускания, седация, депрессия дыхания. Частота возникновения указанных побочных эффектов была выше по сравнению с «неопиоидной» ЭА в большинстве исследований [108, 109]. Существуют и работы, в которых данная закономерность не прослеживается [112]. Наиболее грозное осложнение при введении опиоидных анальгетиков в эпидуральное пространство – это депрессия дыхания. Возникновение значимой депрессии дыхания, как правило, связано с большой суммарной дозой опиоидов, введенных как эпидурально, так и внутривенно методом КПО [111]. Указанные побочные эффекты с успехом поддаются консервативной терапии. В случае возникновения серьезных осложнений проводят введение антагонистов опиоидных рецепторов (налоксон), что позволяет быстро устранить неблагоприятные клинические симптомы, связанные с использованием опиоидных анальгетиков.

Спинальная анестезия (СА) – одна из наиболее распространенных методик регионарной анестезии. При экстирпации матки СА может применяться как изолированно, так и в качестве компонента анестезии вместе с ЭА или эндотрахеальным наркозом (ЭТН). Проведение СА у женщин при обширных гинекологических операциях, по сравнению с ЭТН, способствует снижению интенсивности болевого синдрома и уменьшению потребления опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде. Данные преимущества реализуются как при введении в субарахноидальное пространство раствора местного анестетика без адьювантов, так и сочетания местного анестетика и наркотического анальгетика [113, 114]. При изучении возможного превентивного эффекта спинальной анестезии было выявлено, что интенсивность болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки, выполненной в условиях общей анестезии, не зависит от времени выполнения субарахноидальной блокады - до начала операции или после ее окончания [115]. Таким образом, превентивный эффект СА остается сомнительным.

1.9 Блокада нервов в поперечном пространстве живота

Блокада нервов в поперечном пространстве живота (БППЖ) – новая, технически несложная в выполнении методика, обеспечивающая анальгезию после операций, затрагивающих переднюю брюшную стенку, в том числе, после экстирпаций матки. БППЖ впервые была предложена Rafi в 2001 году [116]. Суть методики заключается в блокаде ветвей спинномозговых нервов Th10-L1, иннервирующих переднюю брюшную стенку и париетальную брюшину, которые проходят в пространстве между внутренней косой и поперечной мышцами живота [117]. При введении раствора местного анестетика в место расположения этих нервов возникает сенсорная блокада в зоне их иннервации, то есть ниже пупка [118]. Выполнение БППЖ позволяет адекватно купировать только соматический, но не висцеральный компонент послеоперационной боли. Если проведение операции планируется из срединного доступа, то блокада выполняется билатерально. Существуют две основные методики проведения БППЖ: метод «двойного прокола», когда блокада осуществляется по анатомическим ориентирам, и введение препаратов под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) [116, 119]. При «слепой» методике игла первоначально располагается в треугольнике Petit, основанием которого является гребень подвздошной кости, а сторонами – края широчайшей мышцы спины и наружной косой мышцы живота. Затем игла продвигается перпендикулярно коже чуть выше гребня подвздошной кости по средней подмышечной линии до появления ощущения двух проколов, первый из которых соответствует прохождению фасции наружной косой мышцы живота, а второй – фасции внутренней косой мышцы живота и попаданию в поперечное пространство, после чего вводится раствор местного анестетика [116, 120]. По некоторым данным, применение «слепого» метода является нецелесообразным в связи с высокой частотой развития осложнений, в частности – интраперитонеального введения иглы [121].

Проведение БППЖ под динамическим контролем УЗИ – довольно легко выполняемая манипуляция, требующая, однако, опыта от анестезиолога. УЗИ позволяет постоянно контролировать кончик иглы, помогает более точной

верификации поперечного пространства и сводит к минимуму возможность возникновения осложнений. Для определения границ мышц передней брюшной стенки ультразвуковой датчик располагают перпендикулярно плоскости живота по средне-подмышечной линии между реберным краем и гребнем подвздошной кости. Иглу длиной 100 мм располагают в сагиттальной плоскости на 3-4 см выше датчика, а затем, под контролем ультразвука проводят ее в межфасциальное пространство между внутренней косой и поперечной мышцами живота. Для подтверждения корректного расположения иглы вводят 1-2 мл физиологического раствора или раствора местного анестетика. При правильном расположении - вводят основную дозу местного анестетика, предварительно выполнив аспирационную пробу для исключения внутрисосудистого введения [122, 123]. Возможно проведение продленной блокады. Для этого в поперечное пространство живота под контролем УЗИ или открытым способом (во время операции) устанавливают катетер с одной или двух сторон, и в дальнейшем для обеспечения послеоперационной анальгезии проводят инфузию местного анестетика [123, 124].

БППЖ может быть выполнена латеральным доступом, когда местный анестетик вводится в центральную часть пространства между внутренней косой и поперечной мышцами живота, до получения «линзы». При таком доступе анестетик может распространяться из поперечного пространства живота, в котором проходят ветви спинномозговых нервов Th10-L1, в паравертебральное пространство на уровнях Th12-L2, что приводит к блокаде афферентной импульсации от ноцицепторов передней брюшной стенки [125].

В гинекологии БППЖ применяется при операциях, выполняющихся из нижнего лапаротомного доступа, в том числе при экстирпациях матки. В различных исследованиях было показано, что у больных, которым была выполнена блокада, снижалось потребление морфина в течение 48 часов после операции, увеличивалось время первого требования опиоидного анальгетика, а также уменьшалась интенсивность болевого синдрома [125, 126]. За счет

снижения потребления опиоидов отмечалась меньшая седация пациенток, но частота случаев возникновения послеоперационной тошноты и рвоты оставалась неизменной [126]. Удовлетворенность послеоперационным обезболиванием также была выше у пациенток, которым была выполнена БППЖ [125]. Необходимо упомянуть и исследования с негативными результатами. Так, в работе, проведенной JamesD. Griffiths, не было выявлено значимого снижения потребления морфина в послеоперационном периоде, уменьшения побочных эффектов опиоидов и различий в удовлетворенности обезболиванием [127]. Сами авторы объясняют полученные результаты несколькими причинами. Во-первых, у большинства пациенток наблюдалось ожирение различной степени, что, возможно, могло повлиять на качество выполнения блокады и распространение анестетика в поперечном пространстве. Во-вторых, возраст пациенток значительно варьировал (от 26 до 82 лет), что также могло сказаться на результатах исследования. Наконец, степень хирургической травмы значительно различалась: в некоторых случаях разрез был выполнен выше пупка, объем оперативного вмешательства варьировал от односторонней резекции придатков матки, до экстирпации матки с придатками, лимфодиссекции и резекции большого сальника, что увеличивало вклад висцерального компонента в развитие болевого синдрома после операции. В целом же, применение данной методики может быть актуально у пациенток, имеющих высокий риск осложнений или противопоказания для ЭА. Однако, как показывают некоторые исследования, БППЖ при экстирпации матки уступает в эффективности ЭА, приводя к менее значимому снижению интенсивности после операционной боли и большей потребности в опиоидных анальгетиках [128].

1.10 Инфильтрация раны раствором местного анестетика

Инфильтрация операционной раны раствором местного анестетика – простая и безопасная методика обеспечения послеоперационного обезбоживания,

которая по данным большинства исследований не сопровождается возникновением побочных эффектов. Благодаря воздействию местного анестетика на периферические болевые рецепторы, блокируется их передача в ЦНС. Таким образом, может быть предупреждено развитие центральной сенситизации и гипералгезии [129, 130]. Методика инфильтрации операционной раны может применяться как изолировано, так и в комбинации с другими методами послеоперационного обезболивания. Существуют различные способы введения местного анестетика: однократная инфильтрация раны до и/или после операции, методика продленного орошения раны с установкой катетера в зону хирургического доступа. Несмотря на успешное применение при различных оперативных вмешательствах, таких, как герниопластика, тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, кесарево сечение, результаты применения инфильтрации операционной раны женщинам при операции экстирпации матки остаются противоречивыми [131]. В большинстве исследований, в которых изучалась эффективность однократной инфильтрации раны у женщин, оперированных по поводу гинекологических заболеваний, не было выявлено снижения интенсивности послеоперационного болевого синдрома, уменьшения потребления опиоидных анальгетиков и количества побочных эффектов [2, 131, 132, 133]. По данным других исследований, однократное обкалывание операционной раны раствором местного анестетика приводило к снижению интенсивности болевого синдрома только в первые 4-8 часов [134, 135], причем в одной из этих работ в послеоперационном периоде проводилось также продленное интраперитонеальное введение анестетика [134]. Hannibal и соавторы выявили, что инфильтрация зоны разреза 0,25% раствором бупивакаина перед экстирпацией матки приводила к снижению потребления бупренорфина в послеоперационном периоде, хотя интенсивность болевого синдрома и частота возникновения побочных эффектов оставались неизменными при сравнении с группой пациентов, которым инфильтрацию раны не выполняли [136]. Иная картина наблюдалась при продленном введении препаратов. Орошение

операционной раны раствором местного анестетика через катетер, установленный над или под поверхностной фасцией живота, приводило к снижению интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде, уменьшению потребления опиоидных анальгетиков, снижению частоты возникновения тошноты и рвоты и повышению удовлетворенностью обезболиванием [137, 138, 139, 140]. Существуют сообщения о негативных результатах при использовании указанной методики [141]. Впрочем, как считает Jorgen B. Dahl - нет очевидной взаимосвязи между дозой местного анестетика, местом его введения (подкожно, внутримышечно, субфасциально, непосредственно над париетальной брюшиной), техникой выполнения манипуляции (однократная инъекция или продленная инфузия) и интенсивностью болевого синдрома у женщин после гистерэктомии. Таким образом, учитывая противоречивые данные в отношении результатов применения методики, инфильтрация операционной раны пока не может быть рекомендована для рутинного применения у женщин при операциях экстирпации матки [129].

1.11 Другие методики послеоперационного обезбоживания

Существуют и другие, менее распространенные методики обезбоживания, применяющиеся у женщин, перенесших экстирпацию матки: периоперационная внутривенная инфузия лидокаина [142,143], применение бета-блокаторов [144, 145], аденозина [146], дексаметазона [147]. Эффективность этих методов остается неясной. Из регионарных методик обезбоживания применяется двухсторонняя блокада подвздошно-паховых нервов [148] и интраперитонеальное введение растворов местных анестетиков [149, 150, 151]. Есть сообщения о применении перцового пластыря [152] и чрезкожной электростимуляции периферических нервов [153, 154, 155, 156].

Интересно, что периоперационное прослушивание больными музыки также способствует снижению интенсивности болевого синдрома в послеоперационном

периоде [157, 158, 159]. Наиболее вероятными механизмами анальгетического действия музыки можно считать отвлечение внимания, расслабление пациентов, устранение тревоги, повышение активности эндорфинов. Не исключен и эффект плацебо [158]. Прослушивание музыки в сочетании с медикаментозной анальгезией приводит к снижению потребления пациентами анальгетиков и седативных препаратов, уменьшению частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхания, уровня кортизола в крови [159]. Интересно, что эффективность метода зависит от темпа музыки [159]. Существуют определенные рекомендации для применения прослушивания музыки в клинической практике. Так, оптимальной является медленная и плавная мелодия с частотой 60-80 тактов в минуту и максимальной громкостью 60 дБ. Музыка не должна быть лирической и желательно, чтобы пациент самостоятельно выбрал мелодию из предложенных вариантов. Минимальная длительность прослушивания музыки – 30 минут, а для ее воспроизведения должно использоваться подходящее оборудование [159].

1.12 Рекомендации группы PROSPECT

Итак, существует немало методов обезболивания женщин после обширных гинекологических операций. Выбор оптимальной методики послеоперационного обезболивания является важным фактором, способствующим ранней реабилитации пациенток после операции. В настоящее время группой специалистов по лечению послеоперационной боли на основе данных доказательной медицины разработана определенная стратегия подбора метода обезболивания больных при различных оперативных вмешательствах, в том числе и при экстирпации матки [160]. Согласно этой стратегии, превентивная анальгезия не является методом выбора, а методика анестезии зависит от физического статуса пациентки. Женщинам с низким риском периоперационных осложнений предпочтительно проведение общей или спинномозговой, в то время

как пациенткам высокого риска – эпидуральной или спинально-эпидуральной анестезии. Во время операции рекомендуется прослушивание музыки пациентами, а перед ушиванием операционной раны – ее послойная инфильтрация растворами местного анестетика. Для послеоперационного обезболивания при болевом синдроме высокой интенсивности у пациенток низкого риска предпочтительно внутривенное введение сильных опиоидных анальгетиков методом КПО в комбинации с НПВП, а женщинам более высокого риска – эпидуральное введение раствора местного анестетика и опиоидного анальгетика. При болевом синдроме малой и средней интенсивности (0-50 баллов по 100 мм визуальной аналоговой шкале) пациенткам всех групп показано введение НПВП и парацетамола, возможно в комбинации со слабыми опиоидами. Не рекомендуется: как системное, так и эпидуральное введение аденозина, клонидина, антагонистов NMDA-рецепторов, бензодиазепинов, гомеопатических препаратов, пентазоцина, налоксона. Сильные опиоидные анальгетики не рекомендуется применять интраназально, внутримышечно, трансдермально, а также в виде таблеток с замедленным высвобождением. В качестве регионарного метода послеоперационной анальгезии не должны применяться интраперитонеальное введение местных анестетиков и продленная послеоперационная инфильтрация раны через катетер [160].

Подводя некоторые итоги, необходимо отметить, что достижение адекватного послеоперационного обезболивания женщин после экстирпации матки возможно только в случае использования «мультимодального», или комплексного подхода. В рекомендациях не учитываются индивидуальные факторы прогноза развития интенсивной послеоперационной боли и хронического болевого синдрома у женщин после экстирпации матки. В связи с этим остро стоит проблема необходимости разработки и внедрения алгоритма послеоперационного обезболивания пациенток, учитывающего эффективность уже существующих методик обезболивания и опирающегося на прогноз развития интенсивной послеоперационной боли. Это позволит оптимизировать

анальгетическую терапию у пациенток после экстирпации матки, и, возможно, способствовать раннему восстановлению женщин после операции.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

В проспективное исследование после одобрения локального этического комитета и подписания информированного согласия по мере формирования групп включены 100 женщин в возрасте от 18 до 70 лет, физического статуса по классификации ASA 1-3 степеней, которым была выполнена тотальная или субтотальная гистерэктомия в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2011-2016 гг.

Сформированы 5 групп по 20 пациенток в каждой согласно назначенному методу послеоперационного обезболивания: группа К (n=20) – обезболивание «по требованию» (рутинно применяемый метод); группа М (n=20) – плановое введение кетопрофена и парацетамола, введение морфина по требованию; группа МН (n=20) – плановое введение кетопрофена, парацетамола и нефопама, введение морфина по требованию; группа Б (n=20) - плановое введение кетопрофена и парацетамола, введение морфина по требованию, выполнение билатеральной БППЖ; группа ЭА (n=20) - плановое введение кетопрофена и парацетамола, введение морфина по требованию, продленная эпидуральная анальгезия в течение 1-х и 2-х суток после операции. Рандомизацию при формировании групп невозможно было провести из-за отсутствия одновременно всех необходимых расходных материалов и медикаментов.

Больные исключались из исследования в случае: отказа от участия в нем; наличия языкового барьера, аллергических реакций на НПВП, парацетамол, ропивакаин, нефопам; эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; печеночной и почечной недостаточности; хронических обструктивных заболеваний легких в стадии

обострения, дыхательной недостаточности 2-3 степени; сахарного диабета тяжелого течения, в стадии декомпенсации; хронической сердечной недостаточности 3-4 функционального класса по классификации нью-йоркской ассоциации сердца; в случае перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе в течение последних 6 месяцев до операции, злоупотребления алкоголем; выполнения симультантных операций; наличия психических заболеваний.

Между группами не выявлено статистически значимых различий по возрасту, весу, физическому статусу пациенток по классификации ASA, виду патологии и наличию боли до операции, а также болевому порогу и толерантности к боли (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Характеристика включенных в исследование пациенток

		Группа К (n=20)	Группа М (n=20)	Группа МН (n=20)	Группа Б (n=20)	Группа ЭА (n=20)	Р
Возраст, годы, Ме (LQ; UQ)		47 (44; 48)	50 (46; 51)	50 (44; 52)	47 (43; 52)	48,5 (47; 51)	0,394 ¹
Вес, кг, Ме (LQ; UQ)		75 (66; 91)	75 (66; 82)	75 (66; 84)	64 (60; 81)	74,5 (65; 86)	0,418 ¹
ASA 1/2/3, n		0/19/1	0/16/4	0/15/5	1/19/0	0/19/1	0,099 ²
Виды патологии	Миома матки, n (%)	17 (85%)	17 (85%)	18 (90%)	18 (90%)	19 (95%)	0,839 ²
	Рак эндометрия, n (%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0	0,724 ²
	Киста, n (%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	0	1 (5%)	0,648 ²
	Гиперплазия эндометрия, n (%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0	0,378 ²
Боль до операции, n (%)		13 (65%)	7 (35%)	10 (50%)	9 (45%)	4 (20%)	0,056 ²
Болевой порог, Н		45 (45;51)	42 (33; 58)	45 (37; 59)	46 (43; 53)	57 (48; 63)	0,085 ¹
Толерантность к боли, Н		86 (86; 93)	86 (70; 96)	81 (74; 94)	87 (79; 96)	96 (84; 108)	0,217 ¹

Примечание:

¹ – сравнение групп при помощи критерия Краскела-Уоллиса;

² – сравнение групп при помощи критерия χ^2 .

Большинство женщин (89 человек) были оперированы по поводу множественных миом матки, 6 пациенток – по поводу кистомы яичника, 3 – рака тела матки и 2 – рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

Всем женщинам была выполнена экстирпация матки (тотальная или субтотальная) из срединного или поперечного доступов (Таблица 2.2). По типу выполненной операции, виду хирургического доступа и длине операционной раны статистически значимых различий между группами найдено не было. В группе К оценка длины послеоперационной раны и площади зоны кожной гиперальгезии не проводилась, т.к. основной задачей при исследовании пациенток в этой группе был только аудит эффективности рутинно применяемого обезболивания.

Таблица 2.2 - Особенности операций

		Группа К (n=20)	Группа М (n=20)	Группа МН (n=20)	Группа Б (n=20)	Группа ЭА (n=20)	Р
Тип операции	Пангистерэктомия, n (%)	13 (65%)	15 (75%)	11 (55%)	11 (55%)	16 (80%)	0,327 ¹
	Субтотальная гистерэктомия, n (%)	7 (35%)	5 (25%)	9 (45%)	9 (45%)	4 (20%)	
Хирургический доступ	Срединный доступ, n (%)	18 (90%)	13 (65%)	17 (85%)	18 (90%)	16 (80%)	0,212 ¹
	Поперечный доступ, n (%)	2 (10%)	7 (35%)	3 (15%)	2 (10%)	4 (20%)	
Длина раны, мм, Me (LQ; UQ)		-	145 (122; 180)	140 (120; 167)	130 (120; 150)	130 (115; 155)	0,341 ²

Примечание:

¹ - сравнение групп при помощи критерия χ^2 ;

² – сравнение групп при помощи критерия Краскела-Уоллиса.

2.2. Методы исследования и обезболивания

При подготовке к операции изучались социо-демографические данные пациенток (возраст, масса тела, курение, уровень образования), болевой анамнез (наличие и интенсивность боли до операции, интенсивность боли после

предшествующих хирургических вмешательств по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм соответствовало отсутствию боли, а 100 мм – нестерпимой боли). При помощи механического альгометра (Wagner Force Ten Digital Force Gage FPX 50, Wagner Instruments, USA) регистрировали болевой порог и толерантность к боли путем надавливания рабочей поверхностью прибора на ладонную поверхность дистальной фаланги среднего пальца недоминантной руки с постепенным увеличением усилия. Силу давления фиксировали в ньютонах (Н). Та сила, при которой пациентка сообщала о появлении боли, являлась болевым порогом, а при которой пациентка просила прекратить давление – толерантностью к боли. Для предотвращения повреждения мягких тканей давление прекращали при достижении силы 150Н.

Для оценки уровня тревожности больным предлагали выполнить тест Спилбергера-Ханина, а для определения уровня депрессии – заполнить опросник Бэка. Женщины оценивали ожидаемую интенсивность послеоперационной боли по 100 мм ВАШ.

Все пациентки были оперированы в условиях общей анестезии. Индукцию анестезии проводили пропофолом в дозе 2–2,5 мг/кг, а также фентанилом 0,1-0,2 мг. Для поддержания анестезии применяли 1 МАК изофлюорана или севофлюорана в сочетании с дробным введением фентанила. Нейромышечный блок поддерживали введением недеполяризующих миорелаксантов в рекомендованных дозировках. После операции все пациентки были экстубированы на операционном столе и в ясном сознании переведены в палату интенсивной терапии.

В группе К непосредственно перед окончанием операции пациенткам внутривенно вводились кетопрофен в дозе 100 мг и парацетамол в дозе 1 г, далее в течение первых суток после операции в условиях ПИТ и, начиная со 2-х суток, в условиях гинекологического отделения обезболивание проводили «по требованию».

В группах М, МН и Б пациентки получали 100 мг кетопрофена внутривенно на этапе ушивания раны и еще 100 мг внутримышечно через 12 часов. На вторые

и третьи сутки после операции женщинам назначали внутримышечно суммарно 200 мг кетопрофена (100 мг каждые 12 часов) и дополнительно внутривенно капельно парацетамол в дозе 1 г каждые 6 часов. В группе ЭА парацетамол назначали только на третьи сутки после операции в дозе 1 г каждые 6 часов, а кетопрофен вводили по схеме, приведенной выше.

В группе МН, кроме описанных выше препаратов, за 30 минут до окончания операции пациенткам внутривенно капельно вводили 20 мг нефопама, разведенного в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Далее продолжали внутривенное введение этого препарата в дозе 80 мг через шприцевой дозатор в течение первых суток после операции.

В группе Б непосредственно после индукции анестезии и интубации трахеи пациенткам выполняли билатеральную БППЖ. Применяли латеральный доступ, при котором для определения границ мышц передней брюшной стенки ультразвуковой датчик располагали перпендикулярно плоскости живота по средней подмышечной линии между реберным краем и гребнем подвздошной кости. Иглу для проводниковой анестезии 150 мм располагали по оси датчика, отступив 3-4 см от его верхнего края. С динамической УЗИ-навигацией иглу проводили в межфасциальное пространство между внутренней косой и поперечной мышцами живота (Рис.2.1).

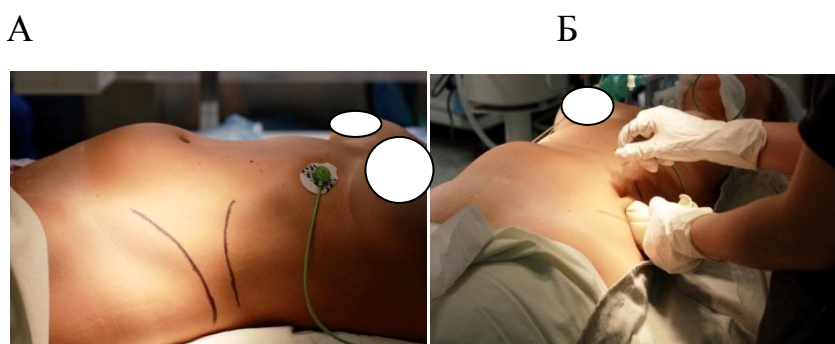


Рисунок 2.1 - Выполнение блокады нервов в поперечном пространстве живота. А - разметка гребня подвздошной кости и края реберной дуги. Б - положение ультразвукового датчика и иглы.

Для подтверждения корректного расположения иглы после завершения ее позиционирования в межфасциальное пространство вводили 1-2 мл физиологического раствора. После выполнения аспирационной пробы (для исключения внутрисосудистого введения) в указанное пространство с каждой стороны вводили 15-20 мл 0,5% раствора бупивакаина с адреналином из расчета максимально допустимой разовой дозы этого местного анестетика – 3 мг/кг.

В группе ЭА пациенткам непосредственно перед индукцией анестезии устанавливали эпидуральный катетер на уровне Th10-11 или Th11-12, продвигая в эпидуральном пространстве краниально на 5 см. До начала анестезии в эпидуральный катетер вводили 4 мл 2% раствора лидокаина в качестве тест-дозы, а затем, при отсутствии спинальной анестезии - 7 мл 0,2% раствора ропивакаина. После индукции анестезии начинали непрерывное эпидуральное введение раствора, содержащего ропивакаин в концентрации 2 мг/мл, фентанил в концентрации 2 мкг/мл, адреналин в концентрации 2 мкг/мл со скоростью от 4 до 6 мл/час через эластомерную помпу. Эпидуральную инфузию продолжали в течение 2 суток после операции, затем эпидуральный катетер удаляли.

В группах М, МН, Б и ЭА при недостаточном анальгетическом эффекте проводимой терапии в течение первых суток женщинам внутривенно вводили морфин по методу контролируемого пациентом обезболивания (КПО) со следующими параметрами: контролируемый пациентом болюс - 1-1,5 мг, «закрытый» промежуток – 7-10 минут, 4-х часовой лимит – 40 мг, отсутствие постоянной инфузии.

В период исследования регистрировалось время первого требования морфина после окончания операции, которое фиксировали при первом нажатии пациенткой кнопки пульта аппарата КПО. По истечении первых суток после операции подсчитывали количество потребленного морфина в миллиграммах.

Интенсивность болевого синдрома оценивали в покое и при движении по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм соответствовало отсутствию боли, а 100 мм – нестерпимой боли. Интенсивность боли в покое от 0

до 30 мм ВАШ считалась слабой, более 30 мм ВАШ – умеренной и сильной, при движении слабой интенсивность боли считалась при значениях от 0 до 40 мм ВАШ, а выше 40 мм – умеренной и сильной. Оценку проводили после окончания операции каждые 2 часа в течение 12 часов и высчитывали медианы за 1 сутки, на 2, 3, 4, 5, 6 и 7 сутки после операции интенсивность боли оценивали один раз в день. Адекватным обезболивание считалось, если медиана распределения находилась в диапазоне 0-30 мм ВАШ для измерений в покое, 0-40 мм ВАШ – для измерений при движении. Учитывали наличие побочных эффектов, связанных с проводимым обезболиванием, и степень их выраженности.

В группах М, МН, Б и ЭА через 24 и 48 часов после операции при помощи нити Вон-Фрея (необходимая масса изгиба - 21 грамм) проводили оценку площади зоны кожной гиперальгезии вокруг послеоперационной раны. Дополнительно, для исключения влияния на этот показатель длины операционной раны, на тех же контрольных точках рассчитывали отношение площади зоны кожной гиперальгезии к длине раны.

В качестве точки контроля для определения возможных предикторов была выбрана интенсивность послеоперационной боли при движении в первые 2 часа после операции как точка, максимально близкая к времени возникновения хирургической травмы, но связанная с движением и отражающая динамическую боль, которая сложнее поддается коррекции. При этом интенсивность боли 40 и менее мм ВАШ считалась слабой, а более 40 мм ВАШ – умеренной и сильной болью. При попарном сравнении первым этапом проводилось сравнение группы К (обезбоживание «по требованию») с группой М («стандартное» системное обезбоживание), а затем группы М, МН, Б и ЭА сравнивались между собой.

Через 5-7 месяцев после операции проводился телефонный опрос пациенток для выявления развития хронического болевого синдрома, связанного с оперативным вмешательством. Фиксировали наличие боли в области таза и низа живота, при ее наличии - характер болевого синдрома, частоту возникновения боли, ее среднюю и максимальную интенсивность по 100 мм визуальной

аналоговой шкале (ВАШ), наличие боли при половых контактах, нарушение сна, связанное с болевым синдромом, частоту приема анальгетиков, влияние боли на качество жизни. Выясняли текущий трудовой статус пациенток.

2.3. Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями в формате Me (LQ; UQ). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот их значений. Сравнение групп проводилось с применением методов Манна-Уитни, ANOVA Краскела-Уоллиса, двустороннего точного критерия Фишера и теста χ^2 . Для описания связи признаков применяли ранговую корреляцию по Спирмену. Пропущенные значения интенсивности боли (менее 10% по каждой из переменных) заменялись медианами за сутки для каждой группы.

Строили две прогностические многомерные модели: вероятности острой динамической боли через 2 часа после операции и вероятности хронической боли через 5-7 месяцев после операции. Работоспособность моделей оценивали по точечным и интервальным (95% ДИ, рассчитанные по методу Клоппера-Пирсона) оценкам показателей эффективности прогноза: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР), прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР).

Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Особенности острого и хронического болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки

Интенсивность болевого синдрома у пациенток, перенесших экстирпацию матки, в покое была максимальной на протяжении 1-х суток после операции (30 (10; 53) мм ВАШ). Боль локализовалась в области нижних отделов живота и малого таза, носила тянущий характер.

Уже начиная со вторых послеоперационных суток боль уменьшалась и становилась менее 30 мм ВАШ (13 (0;35) мм ВАШ), в последующем продолжая снижаться и достигая минимальных значений к 6 суткам после операции (5 (0;10) мм ВАШ).

Иные показатели мы видим при анализе интенсивности послеоперационной боли при движении. Максимальные ее значения также приходятся на первые сутки после операции (46 (20;66) мм ВАШ), но снижение интенсивности послеоперационной боли при движении до значений менее 40 мм ВАШ начинается лишь с 4-х суток после операции (35 (20;50) мм ВАШ), достигая минимума к 7-м послеоперационным суткам (10 (5;20) мм ВАШ) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Интенсивность послеоперационного болевого синдрома в покое и при движении в 1-7 сутки после операции, мм ВАШ, Me (LQ; UQ)

	1 Сутки, n=100	2 Сутки, n=100	3 Сутки, n=100	4 Сутки, n= 97	5 Сутки, n=99	6 Сутки, n=99	7 Сутки, n=99
Покой	30 (10; 53)	13 (0; 35)	15 (0; 40)	15 (0; 35)	10 (0; 25)	5 (0; 10)	0 (0; 10)
Движение	46 (20; 66)	40 (25; 60)	40 (20; 60)	35 (20; 50)	20 (10; 40)	15 (10; 25)	10 (5; 20)

Для оценки частоты развития хронического болевого синдрома через 5-7 месяцев после оперативного вмешательства были опрошены 83 пациентки из 100. С 17 женщинами связаться не удалось. У 14 (16%) пациенток из 83 развился хронический болевой синдром после экстирпации матки.

У всех 14-ти пациенток боль локализовалась в нижних отделах живота. 4 женщины (29%) испытывали постоянную боль, 10 (71%) периодическую. Боль в состоянии покоя возникала у 5 (36%) пациенток, при нагрузках и движении – у 9 (64%) пациенток. Изменение кожной чувствительности наблюдалось у 7 (50%) женщин, а нарушение сна, связанное с болевым синдромом – у 1 пациентки (7%). Наличие хронического болевого синдрома не повлияло на работоспособность ни у одной пациентки, но незначительно снизило общее качество жизни у 9 (64%) женщин. Следует отметить, что ни одна из женщин с хроническим болевым синдромом не принимала анальгетики для снижения интенсивности боли.

При сравнении групп пациенток с различными видами послеоперационного обезболивания не было выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения у них хронической боли (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Частота наблюдения хронической боли после экстирпации матки

	К, n=17	М, n=17	МН, n=16	Б, n=17	ЭА, n=16	p, χ^2
Хроническая боль, n, %	4 (24%)	2 (12%)	4 (25%)	4 (24%)	0	0,249

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в развитии хронической послеоперационной боли в зависимости от применяемой методики обезболивания, вероятно, использование эпидуральной анальгезии позволяет снизить частоту возникновения хронического болевого синдрома, что нуждается в проведении дальнейших исследований.

3.2. Оценка эффективности и безопасности различных методов обезболивания у пациенток, перенесших экстирпацию матки

При сравнении интенсивности болевого синдрома по ВАШ в исследуемых группах с различными методами послеоперационного обезболивания были найдены статистически значимые различия по интенсивности боли в покое на всем периоде наблюдения (до 7 суток), а по боли, возникающей при движении, – в первые 3-е суток (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Интенсивность болевого синдрома в исследуемых группах, мм ВАШ, Me (LQ; UQ)

	Группа К (n=20)	Группа М (n=20)	Группа МН (n=20)	Группа Б (n=20)	Группа ЭА (n=20)	р, тест Краске ла- Уолли са
1 сутки, покой, движение	58,75 (50;65) 67,5 (60;72,5)	28,75(16,25;5 0) 53,75 (35; 60)	25(13,75;50) 41,25(30;68,7 5)	30(15;41,25) 47,5(28,75;6 5)	0(0; 7,5) 6,25(0;23,7 5)	< 0,001 < 0,001
2 сутки, покой, движение	50 (35;60) 60 (45;70)	0 (0; 27,5) 40(27,5;52,5)	7,5(0;27,5) 37,5(20;57,5)	17,5 (0; 30) 50 (25; 60)	0(0;10) 25(10;35)	< 0,001 < 0,001
3 сутки, покой, движение	42,5 (35;50) 50 (42,5;60)	10 (0;30) 42,5(22,5;60)	10(0;32,5) 45(17,5;62,5)	12,5(2,5;22,5) 37,5(25;65)	2,5(0;17,5) 20(10;32,5)	< 0,001 0,019
4 сутки, покой, движение	30 (20; 40) 40 (30;50)	5(0;20) 32,5(17,5;55)	10(0;25) 30(20;45)	10(0;30) 40(20;60)	17,5(0;40) 25(17,5;50)	0,018 0,853
5 сутки, покой, движение	20 (10; 27,5) 27,5(17,5;37, 5)	5(0;15) 27,5(10;47,5)	10(0;30) 20(10;45)	0(0;10) 20(10;45)	5(0;22,5) 17,5(10;25)	0,008 0,508
6 сутки, покой, движение	10 (7,5; 15) 15(15;20)	0(0;10) 15(10;45)	10(0;20) 15(10;20)	0(0;10) 10(7,5;20)	0(0;10) 10(7,5;25)	0,007 0,611

7 сутки, покой, движение	7,5 (5; 10) 12,5(10;15)	0 (0; 10) 15 (5; 30)	5(0;20) 15(5;20)	0(0;7,5) 10(0;20)	0 (0; 7,5) 10(0; 20)	0,037 0,240
--------------------------------	----------------------------	-------------------------	---------------------	----------------------	-------------------------	-----------------------

При попарном сравнении групп было выявлено, что интенсивность статической послеоперационной боли была статистически значимо выше в группе К по сравнению с группами М, МН, Б и ЭА на протяжении всех 7-ми суток после операции (Таблица 3.4). В группе пациенток, получавших эпидуральное обезболивание, интенсивность статической послеоперационной боли в покое была статистически значимо ниже по сравнению с группами М, МН и Б в 1-е сутки после операции, а с группой К – в течение первых 3-х послеоперационных суток (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Уровни статистической значимости различий при вторичном (posthoc) непараметрическом попарном сравнении исследуемых групп пациентов по величине интенсивности послеоперационной боли в покое

1 сут	М	МН	Б	ЭА	5 сут	М	МН	Б	ЭА
К	p=0,018	p=0,007	p=0,009	p<0,001	К	p=0,028	p=0,703	p=0,018	p=0,106
М		p=1	p=1	p<0,001	М		p=1	p=1	p=1
МН			p=1	p=0,002	МН			p=1	p=1
Б				p=0,002	Б				p=1
2 сут	М	МН	Б	ЭА	6 сут	М	МН	Б	ЭА
К	p<0,001	p=0,001	p=0,003	p<0,001	К	p=0,174	p=1	p=0,108	p=0,033
М		p=1	p=1	p=1	М		p=1	p=1	p=1
МН			p=1	p=0,479	МН			p=1	p=0,454
Б				p=0,242	Б				p=1
3 сут	М	МН	Б	ЭА	7 сут	М	МН	Б	ЭА
К	p<0,001	p=0,005	p=0,007	p<0,001	К	p=1	p=1	p=0,815	0,077
М		p=1	p=1	p=1	М		p=1	p=1	p=1
МН			p=1	p=1	МН			p=1	p=0,592
Б				p=1	Б				p=1
4 сут	М	МН	Б	ЭА					

К	p=0,014	p=0,165	p=0,157	p=0,384	
М		p=1	p=1	p=1	
МН			p=1	p=1	
Б				p=1	

Интенсивность динамической боли в группе К по сравнению с группами М, МН, Б и ЭА была статистически значимо выше в 1-е, 2-е и 3-и сутки после операции. Начиная с 4-х суток, различия этих групп по интенсивности боли при движении становятся статистически незначимыми (Таблица 3.5). Интенсивность болевого синдрома при движении была статистически значимо ниже в группе ЭА по сравнению с группами К, М, МН и Б на протяжении 1-х суток после операции и сохранялась таковой по сравнению с группой К, но не с группами М, МН и Б, до 3-х послеоперационных суток (Таблица 3.5).

Таблица 3.5. Уровни статистической значимости различий при вторичном (posthoc) непараметрическом попарном сравнении исследуемых групп пациентов по величине интенсивности послеоперационной боли при движении.

1 сут.дв	М	МН	Б	ЭА	5 сут.дв	М	МН	Б	ЭА
К	p=0,207	p=0,098	p=1	p<0,001	К	p=1	p=1	p=1	p=1
М		p=1	p=1	p<0,001	М		p=1	p=1	p=1
МН			p=0,167	p=0,002	МН			p=1	p=1
Б				p<0,001	Б				p=1
2 сут.дв	М	МН	Б	ЭА	6 сут.дв	М	МН	Б	ЭА
К	p=0,145	p=0,077	p=0,450	p<0,001	К	p=1	p=1	p=1	p=1
М		p=1	p=1	p=0,389	М		p=1	p=1	p=1
МН			p=1	p=0,651	МН			p=1	p=1
Б				p=0,122	Б				p=1
3 сут.дв	М	МН	Б	ЭА	7 сут.дв	М	МН	Б	ЭА
К	p=1	p=1	p=1	p=0,011	К	p=1	p=1	p=1	p=1
М		p=1	p=1	p=0,199	М		p=1	p=1	p=0,400
МН			p=1	p=0,324	МН			p=1	p=0,673
Б				p=0,161	Б				p=0,161
4 сут.дв	М	МН	Б	ЭА					
К	p=1	p=1	p=1	p=1					

М		p=1	p=1	p=1	
МН			p=1	p=1	
Б				p=1	

Между группами Б и М, МН статистически значимых различий в интенсивности болевого синдрома во всех точках контроля найдено не было. Максимальная интенсивность послеоперационной боли как в покое, так и при движении, наблюдалась в группе К, минимальная – в группе ЭА.

При сравнении количества пациенток, у которых удалось добиться адекватного послеоперационного обезболивания (интенсивность болевого синдрома в покое не более 30 мм ВАШ, при движении – не более 40 мм ВАШ), были найдены статистически значимые различия между группами (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Количество пациенток, у которых удалось добиться адекватного купирования послеоперационной боли: А – в покое, Б – при движении

А

	К, n=20	М, n=20	МН, n=20	Б, n=20	ЭА, n=20	p, χ^2
1 сут, n (%)	0	11 (55%)	13 (65%)	11 (55%)	19 (95%)	<0,001
2 сут, n (%)	4 (20%)	18 (90%)	16 (80%)	16 (80%)	20 (100%)	<0,001
3 сут, n (%)	5 (25%)	17 (85%)	15 (75%)	17 (85%)	17 (85%)	<0,001
4 сут, n (%)	12 (60%)	17 (85%)	14 (70%)	15 (75%)	14 (70%)	0,426
5 сут, n (%)	17 (85%)	20 (100%)	15 (75%)	18 (90%)	18 (90%)	0,313
6 сут, n (%)	19 (95%)	20 (100%)	16 (80%)	20 (100%)	19 (95%)	0,153
7 сут, n (%)	20 (100%)	19 (95%)	17 (85%)	20 (100%)	20 (100%)	0,217

Б

	К, n=20	М, n=20	МН, n=20	Б, n=20	ЭА, n=20	p, χ^2
1 сут, n (%)	0	7 (35%)	10 (50%)	8 (40%)	17 (85%)	<0,001
2 сут, n (%)	5 (25%)	11 (55%)	11 (55%)	9 (45%)	17 (85%)	0,005
3 сут, n (%)	5 (25%)	10 (50%)	9 (45%)	12 (60%)	17 (85%)	0,004
4 сут, n (%)	12 (60%)	13 (65%)	13 (65%)	11 (55%)	12 (60%)	0,901
5 сут, n (%)	17 (85%)	14 (70%)	14 (70%)	14 (70%)	17 (85%)	0,618

6 сут, n (%)	19 (95%)	15 (55%)	16(80%)	17 (85%)	18 (90%)	0,455
7 сут, n (%)	20 (100%)	18 (90%)	16(80%)	17 (85%)	20 (100%)	0,169

В группе М количество пациенток, у которых удалось добиться адекватного послеоперационного обезболивания в покое, было статистически значимо больше, чем в группе К в 1-е, 2-е и 3-и сутки после операции, при движении – только в первые сутки (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 Уровни статистической значимости различий по доле пациенток с адекватным послеоперационным обезболиванием при попарном сравнении групп

	К/М, р, ТКФ	М/МН, р, ТКФ	М/Б, р, ТКФ	М/ЭА, р, ТКФ	МН/Б, р, ТКФ	МН/ЭА, р, ТКФ	Б/ЭА, р, ТКФ
1 сут покой	<0,001	0,374	0,624	0,004	0,374	0,022	0,004
движение	0,004	0,262	0,500	0,002	0,376	0,020	0,004
2 сут покой	<0,001	0,331	0,331	0,244	0,653	0,053	0,053
движение	0,053	0,624	0,376	0,041	0,376	0,041	0,009
3 сут покой	0,001	0,347	0,669	0,669	0,347	0,347	0,669
движение	0,095	0,500	0,376	0,020	0,264	0,009	0,078
4 сут покой	0,078	0,437	0,469	0,225	0,621	0,432	0,394
движение	0,500	0,449	0,449	0,500	0,286	0,327	0,576
5 сут покой	0,115	0,047*	0,244	0,244	0,305	0,305	0,698
движение	0,225	0,540	0,634	0,225	0,540	0,317	0,225
6 сут покой	0,500	0,106	1	0,500	0,106	0,283	0,500
движение	0,091	0,378	0,347	0,204	0,644	0,475	0,500
7 сут покой	0,500	0,480	0,500	0,500	0,231	0,231	1
движение	0,244	0,475	0,500	0,244	0,644	0,106	0,115

Дополнительное введение нефопама и выполнение БППЖ не увеличивает количество пациенток с адекватным послеоперационным обезболиванием ни в одной точке контроля по сравнению с группой М, но применение эпидуральной анальгезии приводит к увеличению количества пациенток, у которых удалось

добиться адекватного послеоперационного обезболивания как в покое, так и при движении при сравнении с группами М, МН и Б в первые сутки после операции (Таблица 3.7).

Для оценки антигипералгетического действия адьювантных анальгетиков и выявления возможного фактора прогноза развития хронического болевого синдрома в группах М, МН, Б и ЭА проводили оценку зон кожной гипералгезии через 24 и 48 часов после операции. Измерялись как площадь, так и отношение площади к длине, что позволило исключить влияние длины раны на этот показатель. При оценке зон кожной гипералгезии и коэффициентов отношения площади зоны кожной гипералгезии к длине раны через 24 и 48 часов после операции были найдены статистически значимые различия (Рисунок 3.1, 3.2).

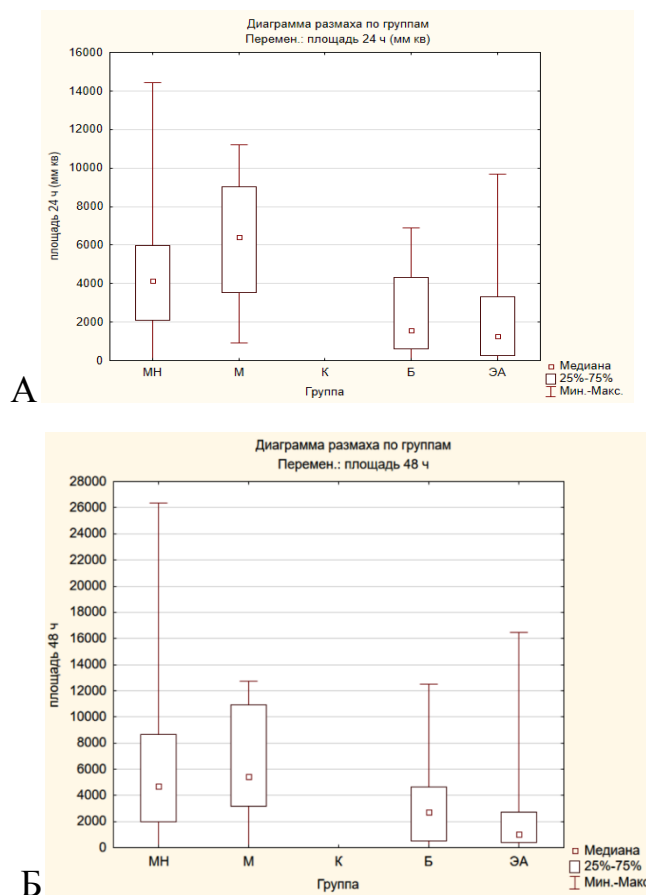


Рисунок 3.1 Площади зон кожной гипералгезии через 24 (А) и 48 (Б) часов после операции, мм², тест Краскела-Уоллиса, ($p < 0,001$; $p = 0,002$).

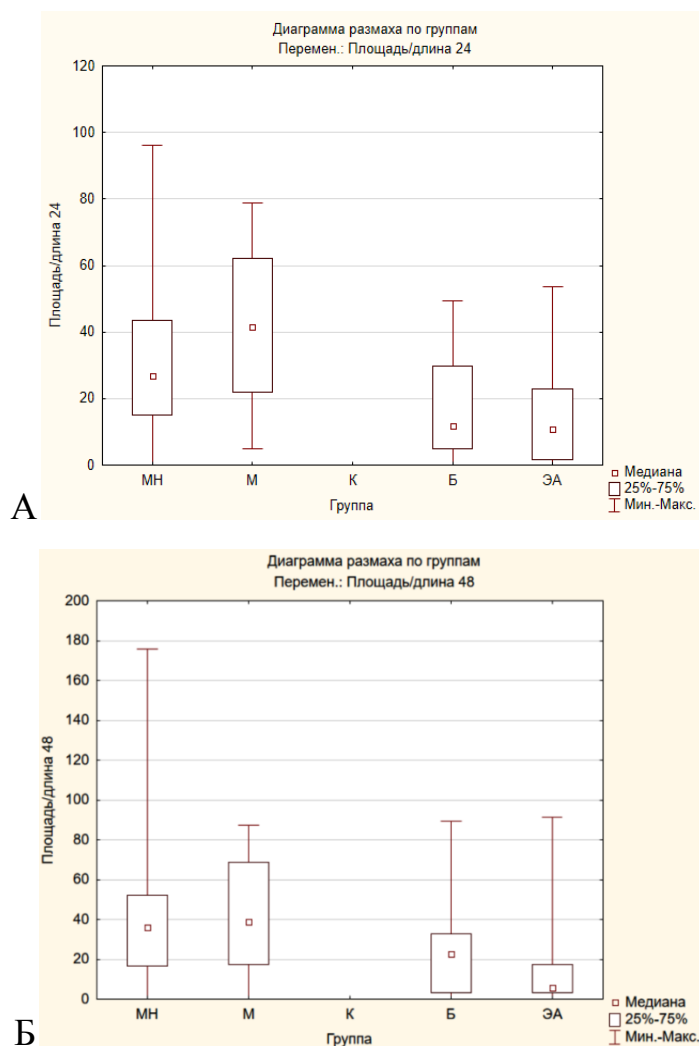


Рисунок 3.2- Коэффициенты соотношения площади зоны кожной гипералгезии к длине операционной раны, через 24 (А) и 48 (Б) часов после операции, мм, тест Краскела-Уоллиса, ($p=0,004$, $p=0,011$)

При попарном *posthoc* анализе выявлено, что через 24 часа после операции площадь зон кожной гипералгезии была статистически значимо ниже в группах Б (1588 (618; 4319) мм²) и ЭА (1250 (250; 3325) мм²) по сравнению с группой М (6425 (3225; 9025) мм²), но не МН (4125 (2100; 5963) мм²), что может быть связано с наличием антигиперальгетического действия нефопама. Через 48 часов после оперативного вмешательства площадь зон кожной гипералгезии была статистически значимо меньше в группе ЭА (1000 (400; 2725) мм²) по сравнению

с группами М (5438 (3200; 10925) мм²) и МН (4700 (2000; 8650) мм²), но не с группой Б (2700 (500; 4625) мм²) (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 Уровни статистической значимости различий при вторичном (posthoc) непараметрическом попарном сравнении исследуемых групп пациентов по величине площади зон кожной гипералгезии

Исследуемые группы, 24 часа после операции	МН	Б	ЭА	Исследуемые группы, 48 часов после операции	МН	Б	ЭА
М	p=0,496	p=0,001	<0,001	М	p=1	p=0,089	p=0,007
МН		p=0,305	p=0,115	МН		p=0,272	p=0,028
Б			p=1	Б			p=1

Выполнение БППЖ и ЭА приводят к снижению площади кожной гипералгезии, что является следствием блокады афферентной импульсации с передней брюшной стенки. Мы не можем подтвердить наличие антигиперальгетического эффекта нефопама несмотря на то, что наблюдали статистическую тенденцию к снижению у них площади зоны кожной гиперальгезии через 24 часа после операции. Возможно, это обусловлено малыми выборками пациентов, и для окончательного решения вопроса об антигиперальгетическом и опиоидсберегающем потенциале этого препарата необходимо проведение дальнейших исследований.

Для оценки эффективности различных схем послеоперационного обезболивания сравнивали количество морфина, полученного пациентками в первые сутки после операции, а также время первого требования морфина. При сравнении количества морфина были найдены статистически значимые различия (Рисунок 3.3). Количество морфина, полученное пациентками в течение первых суток после операции, было статистически значимо меньше в группе ЭБ (7 (2;9)

мг) по сравнению с группами М (38 (22; 50) мг), МН (24(19; 44) мг) и Б (29 (26; 49) мг), $p < 0,001$ (Таблица 3.9).

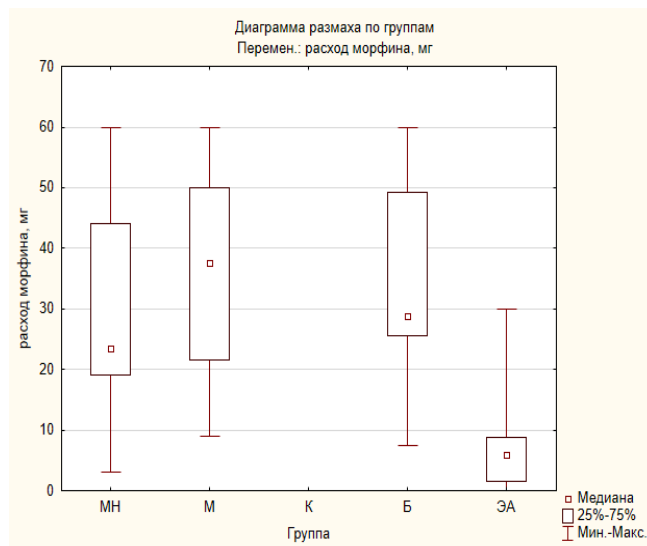


Рисунок 3.3. Потребление морфина пациентками исследуемых групп, мг, тест Краскела-Уоллиса ($p < 0,001$)

В то же время, при проведении попарных сравнений (posthoc) различий в количестве морфина, полученного пациентками в группах М, МН и Б найдено не было (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 Уровни статистической значимости различий при вторичном (posthoc) непараметрическом попарном сравнении исследуемых групп пациентов по величине дозы морфина, введенного пациенткам в первые сутки после операции

	МН	Б	ЭА
М	p=1	p=1	p<0,001
МН		p=1	p<0,001
Б			p<0,001

Время первого требования анальгетика в группе ЭА (160 (55; 570) мин) было больше, чем в группах М (7,5 (5; 20) мин), МН (52 (5; 82,5) мин) и Б (40 (7,5;

67,5) мин), $p < 0,001$, причем 5 пациенткам из 20 в группе ЭБ дополнительное введение морфина не потребовалось (Рисунок 3.4).

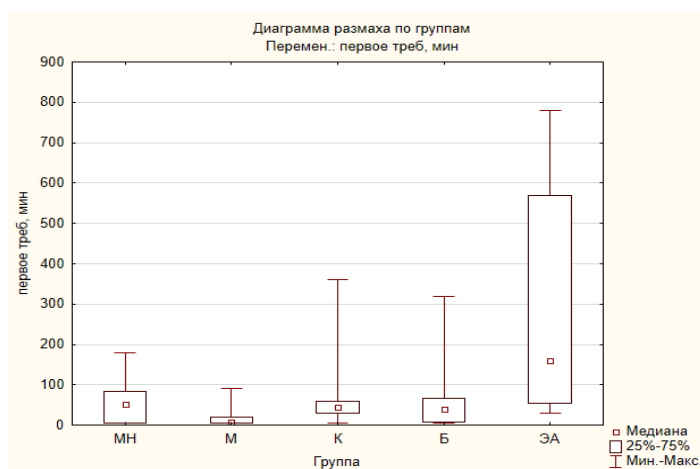


Рисунок 3.4 - Время первого требования анальгетика, минуты, тест Краскела-Уоллиса ($p < 0,001$)

При проведении попарных сравнений (posthoc) были получены различий во времени первого требования анальгетика у пациенток в группах М и МН, М и Б, М и ЭА, а также группы ЭА с остальными группами (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 Уровни статистической значимости различий при вторичном (posthoc) непараметрическом попарном сравнении исследуемых групп пациентов по времени первого требования морфина

	М	МН	Б	ЭА
М		$p=0,009$	$p=0,008$	$p < 0,001$
МН			$p=1$	$p=0,027$
Б				$p=0,014$

На основании полученных данных можно сделать вывод, что наибольший опиоидсберегающий эффект наблюдается при применении ЭА по сравнению с остальными методиками обезболивания.

В процессе лечения больных в раннем послеоперационном периоде были выявлены различные нежелательные явления, так или иначе связанные с проводимым обезболиванием. Определены статистически значимые различия между группами по частоте возникновения нежелательных явлений (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 Нежелательные явления при проведении обезбоживания, n (%)

	М	МН	Б	ЭА	p, χ^2
Гипотония	1 (5%)	0	5 (25%)	14 (70%)	<0,001
Тахикардия	0	6 (30%)	0	0	<0,001
Зуд	1 (5%)	0	3 (15%)	12 (60%)	<0,001
Седация	12 (60%)	9 (45%)	11 (55%)	1 (5%)	0,001
Тошнота	5 (25%)	4 (20%)	5 (25%)	10 (50%)	0,155
Рвота	0	0	2 (10%)	7 (35%)	0,001
Депрессия дыхания	1 (5%)	0	1 (5%)	0	0,562
Жар, потливость	2 (10%)	7 (35%)	1 (5%)	0	0,004
Сухость во рту	8 (40%)	9 (45%)	4 (20%)	0	0,004

Попарное сравнение групп показало, что в группе ЭА статистически значимо чаще, чем в группах М, МН и Б возникали рвота, гипотония, кожный зуд, что может быть обусловлено центральным действием фентанила, но реже – седация, сухость во рту. В группе МН статистически значимо чаще, чем в группах М, Б и ЭА развивались тахикардия, ощущения жара и повышенное потоотделение (Таблица 3.12).

Таблица 3.12. Уровни статистической значимости различий при попарном (posthoc) сравнении частот возникновения нежелательных явлений между исследуемыми группами.

	М/МН	М/Б	М/ЭА	МН/Б	МН/ЭА	Б/ЭА
гипотония	0,500	0,182	<0,001	0,024	<0,001	0,005
тахикардия	0,010	1	1	0,010	0,010	1
зуд	0,500	0,605	<0,001	0,115	<0,001	0,004
седация	0,264	1	<0,001	0,376	0,004	<0,001

рвота	1	0,487	0,004	0,244	0,004	0,064
жар, потливость	0,064	0,500	0,244	0,022	0,004	0,500
сухость во рту	0,500	0,150	0,002	0,088	<0,001	0,053

Следует отметить, что все возникшие нежелательные явления хорошо поддавались медикаментозной коррекции и не требовали отмены анальгетической терапии.

Согласно полученным результатам можно сделать вывод, что обезболивание пациенток, перенесших экстирпацию матки, применяемое в повседневной практике, менее эффективно по сравнению с мультимодальной анальгезией, и не позволяет добиться адекватного купирования статической (интенсивность боли 30 и менее мм ВАШ) и динамической (интенсивность боли 40 и менее мм ВАШ) боли у большинства пациенток в течение первых трех суток после операции. Применение эпидурального обезболивания более эффективно для снижения интенсивности статической и динамической послеоперационной боли и хорошо переносится пациентками, несмотря на наличие нежелательных явлений. При применении эпидуральной анальгезии значительно уменьшается потребность в дополнительном введении наркотических анальгетиков. Дополнительное введение нефопама и выполнение БППЖ в схеме мультимодального обезболивания не приводит к статистически значимому снижению интенсивности послеоперационной боли и количеству потребленного морфина, несмотря на снижение площади зон кожной гипералгезии у пациенток с БППЖ. что может свидетельствовать о большем вкладе в развитие болевого синдрома его висцерального компонента.

3.3. Факторы прогноза интенсивности послеоперационной боли

В качестве точки контроля для определения возможных факторов прогноза была выбрана интенсивность послеоперационной боли при движении в первые 2 часа после операции как точка, максимально близкая к времени возникновения хирургической травмы и отражающая динамическую боль, снижение интенсивности которой зачастую требует более углубленного подхода к обезболиванию.

3.3.1. Социо-демографические и клинические факторы прогноза

К возможным социо-демографическим факторам прогноза развития умеренного и сильного послеоперационного болевого синдрома были отнесены возраст, масса тела, уровень образования и курение. К клиническим факторам прогноза после анализа литературных данных были отнесены: хирургический доступ и наличие боли в животе до операции.

Не было выявлено статистически значимых различий по возрасту и массе тела у пациенток со слабой или умеренной и сильной динамической болью в первые 2 часа после операции (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 Сравнительная характеристика пациенток со слабой или умеренной и сильной послеоперационной динамической болью в первые 2 часа после операции по массе тела и возрасту

	Слабая боль, n=29	Умеренная и сильная боль, n=71	p, тест Манна-Уитни
Масса тела, Me (LQ; UQ), кг	74 (64;85)	74 (64; 85)	0,918
Возраст Me (LQ; UQ), годы	49 (47;52)	48 (44; 51)	0,261

Количество женщин, которые испытывали умеренную и сильную динамическую послеоперационную боль в первые два часа после операции, среди курящих и некурящих пациенток, а также среди пациенток с высшим и средним образованием статистически значимо не отличалось (таблица 5.2). Среди пациенток, которые испытывали боль в животе до операции, чаще было отмечено возникновение динамической боли умеренной и высокой интенсивности в первые 2 часа после экстирпации матки по сравнению с женщинами, которых болевой синдром до операции не беспокоил (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 Сравнительная характеристика пациенток со слабой или умеренной и сильной послеоперационной динамической болью в первые 2 часа после операции по наличию пристрастия к табакокурению, уровню образования и боли в животе до операции

	Слабая боль n (%)	Умеренная и сильная боль n (%)	p, ТКФ
Курение, n=80			
да	10 (34%)	10 (20%)	0,114
нет	19 (66%)	41(80%)	
Образование, n=80			
среднее	13 (45%)	29 (57%)	0,211
высшее	16 (55%)	22 (43%)	
Боль до операции, n=100			
да	7 (24%)	36 (51%)	0,012
нет	22 (76%)	35 (49%)	

По типу хирургического доступа группы пациенток со слабой или умеренной и сильной болью статистически значимо не различались (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 Сравнительная характеристика пациенток со слабой и умеренной или сильной послеоперационной динамической болью в первые 2 часа после операции по типу хирургического доступа

Хирургический доступ	Слабая боль, n=29	Умеренная и сильная боль, n=71	p, ТКФ
Срединный	24 (83%)	58 (82%)	0,574
Поперечный	5 (17%)	13 (18%)	

Среди пациенток, у которых развился умеренный и сильный послеоперационный болевой синдром, чаще наблюдалась боль в животе до операции, по сравнению с женщинами, у которых болевой синдром был слабой интенсивности. Различий по массе тела, возрасту, пристрастию к табакокурению, уровню образования и типу хирургического доступа найдено не было.

3.3.2. Психологические факторы прогноза

Для оценки уровня тревожности женщинам предлагали выполнить тест Спилбергера-Ханина, а для определения уровня депрессии – заполнить опросник Бэка. Женщины оценивали ожидаемую интенсивность послеоперационной боли по 100 мм ВАШ.

При оценке психологического статуса пациенток (Таблица 3.16) в группах с слабой или умеренной и сильной послеоперационной динамической болью через 2 часа после операции не было найдено статистически значимых различий по степени депрессии, ожиданию боли и уровням ситуационной и личностной тревожности.

Таблица 3.16 Сравнительная характеристика пациенток со слабой и умеренной или сильной послеоперационной динамической болью в первые 2 часа после операции по психо-эмоциональным факторам

Степень депрессии	Слабая боль, n=27	Умеренная и сильная боль, n=62	p
Нет (0-9 баллов), n (%)	11 (41%)	34 (76%)	0,132 ¹
Легкая (10-15 баллов), n (%)	14 (52%)	17 (57%)	
Умеренная (16-19)	0	2 (100%)	

баллов),n (%)			
Выраженная (20-29 баллов),n (%)	2 (7%)	9 (82%)	
Степень личностной тревожности	Слабая боль, n=27	Умеренная и сильная боль, n=65	
Низкая (до 30 баллов),n (%)	0	4 (6%)	0,284 ¹
Умеренная (31-45 баллов),n (%)	16 (59%)	30 (46%)	
Высокая (46 и более баллов),n (%)	11 (41%)	31 (48%)	
Степень ситуационной тревожности	Слабая боль, n=27	Умеренная и сильная боль, n=64	
Низкая (до 30 баллов),n (%)	19 (70%)	35 (55%)	0,341 ¹
Умеренная (31-45 баллов),n (%)	7 (26%)	27 (42%)	
Высокая (46 и более баллов),n (%)	1 (4%)	2 (3%)	
	Слабая боль, n=29	Умеренная и сильная боль, n=71	
Ожидание боли, Me (LQ; UQ), мм ВАШ	65 (50; 78)	60 (50; 90)	0,592 ²

¹ - тест χ^2

² - тест Манна-Уитни

После проведенного анализа можно сделать вывод, что ни по одному из указанных психологических параметров пациентки со слабым или умеренным и сильным болевым синдромом не отличались.

3.3.3. Альгометрия

При оценке болевого порога и толерантности к боли как вероятных предикторов интенсивности послеоперационного болевого синдрома по данным литературы, были найдены статистически значимые различия этих показателей среди пациенток со слабой болью и умеренной и сильной послеоперационной динамической болью через 2 часа после операции (Таблица 3.17).

У пациенток, которые испытывали умеренную и сильную послеоперационную динамическую боль, уровни болевого порога и толерантности к боли были статистически значимо ниже, чем у пациенток динамической послеоперационной болью слабой интенсивности.

Таблица 3.17 Сравнительная характеристика пациенток со слабой или умеренной и сильной послеоперационной динамической болью в первые 2 часа после операции по показателям альгометрии

	Слабая боль, n=28	Умеренная и сильная боль, n=72	p, тест Манна-Уитни
Болевой порог, Н, Me (LQ; UQ)	57 (44; 69)	45 (37; 57)	0,006
Толерантность к боли, Н, Me (LQ; UQ)	96 (78; 109)	86 (75; 95)	0,017

Следовательно, пациентки с меньшими значениями болевого порога и толерантности к боли испытывали более интенсивный болевой синдром по сравнению с пациентками, у которых показатели альгометрии были выше.

3.3.4. Математическая модель прогнозирования умеренной и сильной динамической боли после операции

Для построения формализованного алгоритма выбора схемы обезболивания пациенток после экстирпации матки была построена математическая модель прогнозирования умеренной и сильной (>40 мм ВАШ), либо слабой (<=40 мм ВАШ) динамической боли через 2 часа после операции. В качестве набора предикторов использовались признаки, по которым исследуемые группы больных статистически значимо различались (наличие боли в нижних отделах живота до операции, величина болевого порога и толерантность к боли), и признаки, которые могут являться возможными факторами прогноза умеренной или сильной

динамической послеоперационной боли: ожидание боли (как наиболее просто регистрируемый психологический фактор прогноза) и хирургический доступ (как клинический фактор прогноза, непосредственно связанный с техникой операции). Факторами прогноза с умеренной и высокой корреляцией являются болевой порог и толерантность к боли ($r=0,553$, $p<0,001$). Для построения регрессионной модели было отдано предпочтение толерантности к боли как показателю, который является мерой переносимости болезненной стимуляции, что может характеризовать устойчивость пациенток к боли в послеоперационном периоде.

Итоговая многофакторная логит-регрессионная модель вероятности развития умеренной или сильной динамической послеоперационной боли через 2 часа после операции, включающая 4 фактора прогноза, представлена в таблице 3.18.

Таблица 3.18 Параметры многофакторной логит-регрессионной модели для расчета вероятности умеренной и сильной динамической боли через 2 часа после операции ($n=100$)

Переменная	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p
Ожидание боли, мм ВАШ	0,005	0,009	0,324	0,569
Толерантность к боли, Н	-0,031	0,014	4,807	0,028
Наличие боли в животе до операции (да)	0,476	0,315	2,198	0,138
Хирургический доступ (срединный)	0,247	0,321	0,592	0,442
Наличие боли в животе до операции*срединный хирургический доступ	0,328	0,318	1,063	0,303
Константа	3,476	1,443	5,798	0,016

Вероятность возникновения умеренной и сильной динамической боли через 2 часа после проведения экстирпации матки может быть рассчитана по формуле:

$$P=1/(1+e^{-Y}), \text{ где}$$

$$Y=3,476+0,005*O-0,031*ТБ+0,476*Б+0,247*Д+ 0,328*Б*Д,$$

О – ожидание боли (мм ВАШ),

ТБ – толерантность к боли (Н),

Б – наличие боли до операции (да – «1», нет – «-1»),

Д – хирургический доступ (срединный – «1», поперечный – «-1»).

В таблице 3.19 представлена матрица классификации логит-регрессионной модели при отрезной точке 60% (значительная боль прогнозируется при ее рассчитанной вероятности $\geq 60\%$).

Таблица 3.19 Матрица классификации логит-регрессионной модели предикции умеренной и сильной динамической боли через 2 часа после операции

		Наблюдаемые значения	
		Умеренная и сильная боль (n=71)	Слабая боль(n=28)
Результат прогнозирования	Умеренная и сильная боль (n=75)	59	16
	Слабая боль(n=24)	12	12

Точечные и интервальные оценки показателей эффективности модели, рассчитанные по матрице классификации, составили:

Диагностическая чувствительность: $ДЧ=59/(59+12)=83\%$, 95% ДИ [74%;90%]

Диагностическая специфичность: $ДС=12/(12+16)= 43\%$, 95% ДИ [34%;54%]

Прогностическая ценность положительного результата: $ПЦПР=59/(59+16)=79\%$, 95% ДИ [69%,86%]

Прогностическая ценность отрицательного результата: $ПЦОР=12/(12+12)=50\%$, 95% ДИ [39%; 60%]

Данная модель реализована как калькулятор в MSExcel (Рис. 3.5).

Модель демонстрирует достаточные величины ДЧ (модель хорошо определяет пациенток, у которых будет наблюдаться значительная динамическая боль через 2 часа после операции, среди всех пациенток с такой болью) и ПЦПР (при предикции значительной боли она с большой вероятностью будет именно

значительной). Для практического применения модели важны показатели прогностической ценности, поэтому основным результатом мы предлагаем считать ПЦПР.

	A	B	C	D
1				
2		Умеренная и сильная динамическая боль через 2 часа после операции		
3				
4		Ожидание боли	20	
5		Толерантность к боли	100	
6		Боль в животе до операции (да - "1"; нет - "-1")	-1	
7		Доступ (срединный - "1"; поперечный - "-1")	-1	
8				
9				
10		Вероятность умеренной и сильной (более 40 мм ВАШ) боли	52 %	
11				
12		Умеренная и сильная динамическая боль прогнозируется при вероятности ≥60%		
13				

Рисунок 3.5 Программное средство для вычисления вероятности значительной динамической боли у женщин через 2 часа после экстирпации матки

Клинический пример 1

Пациентка Р., 67 лет, масса тела 83 кг, физический статус по классификации ASA – III, поступила в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского для проведения планового оперативного лечения в объеме экстирпации матки по поводу рецидивирующей гиперплазии эндометрия. Боль в животе до операции пациентку не беспокоила. При проведении альгометрии перед хирургическим вмешательством болевой порог составил 42 Н, толерантность к боли – 89 Н. Больная ожидала, что послеоперационная боль будет умеренно сильной – 45 мм ВАШ. Выполнение хирургического вмешательства планировалось поперечным доступом.

*В соответствии с построенной многофакторной логит-регрессионной моделью для расчета вероятности умеренной и сильной динамической боли через 2 часа после операции, последняя может быть рассчитана по формуле: $P=1/(1+e^{-Y})$, где $Y=3,476+0,005*O-0,031*ТБ+0,476*Б+0,247*Д+ 0,328*Б*Д$, где О – ожидание боли (мм ВАШ), ТБ – толерантность к боли (Н), Б – наличие боли до*

операции (да – «1», нет – «-1»), Д – хирургический доступ (срединный – «1», поперечный – «-1»). Загрузив вышеуказанные прогностические переменные пациентки Р. в разработанный калькулятор, можно увидеть, что вероятность развития умеренной и сильной динамической послеоперационной боли в первые 2 часа после операции у данной больной составляет 63,34 (Рисунок 3.6).

	A	B	C	D	E	F
1						
2		Умеренная и сильная динамическая боль через 2 часа после операции				
3						
4		Ожидание боли	45			
5		Толерантность к боли	89			
6		Боль в животе до операции (да - "1"; нет - "-1")	-1			
7		Доступ (срединный - "1"; поперечный - "-1")	-1			
8						
9						
10		Вероятность умеренной и сильной (более 40 мм ВАШ) боли	63,34%			
11						
12		Умеренная и сильная динамическая боль прогнозируется при вероятности ≥60%				
13						

Рисунок 3.6 - Вычисление вероятности умеренной и сильной динамической боли через 2 часа после экстирпации матки у пациентки Р

Пациентке была проведена экстирпация матки поперечным доступом. В послеоперационном периоде больной проводилось плановое обезболивание, которое включало внутривенное введение 200 мг кетопрофена в сутки в течение 3 дней, начиная с этапа ушивания раны, 1 г парацетамола внутривенно каждые 6 часов в течение 3-х послеоперационных суток также начиная с этапа ушивания раны. В случае недостаточной эффективности вышеуказанного обезболивания, пациентка получала морфин внутривенно по методу КПО со следующими параметрами: контролируемый пациентом болюс – 1,5 мг, «закрытый» промежуток – 7 минут, 4-х часовой лимит – 40 мг, без постоянной инфузии. Интенсивность болевого синдрома у пациентки Р., как и прогнозировала модель, в первые 2 часа после операции, как в покое, так и при движении, составляла 90 и 80 мм ВАШ, в среднем в течение 1-х суток после операции 50 и 53 мм ВАШ соответственно.

3.3.5 Математическая модель прогнозирования хронической боли через 5-7 месяцев у пациенток после экстирпации матки

Для построения математической модели прогнозирования развития хронического болевого синдрома после экстирпации матки проведено сравнение пациенток с развившимся хроническим болевым синдромом и без него по параметрам, которые могут являться предикторами развития хронического болевого синдрома.

При сравнении групп пациенток с хроническим болевым синдромом и без него не было найдено статистически значимых различий по возрасту, массе тела и виду патологии (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 Характеристика пациенток с наличием и отсутствием ХБС

		ХБС есть (n=14)	ХБС нет (n=69)	p
Возраст, годы, Me (LQ; UQ)		46 (42; 51)	48 (44; 51)	0,245 ¹
Вес, кг, Me (LQ; UQ)		73 (65; 80)	74 (63; 84)	0,961 ¹
Виды патологии	Миома матки, n (%)	12 (86%)	62 (90%)	0,671 ²
	Рак эндометрия, n (%)	1 (7%)	1 (1,5%)	
	Киста, n (%)	1 (7%)	5 (7%)	
	Гиперплазия эндометрия, n (%)	0	1 (1,5%)	

¹ – тест Манна-Уитни

² – тест χ^2

Количество пациенток с хроническим болевым синдромом и без него среди курящих и некурящих пациенток, а также среди пациенток с высшим и средним образованием статистически значимо не отличалось. Среди пациенток, которые испытывали болевой синдром до операции, хронический болевой синдром развивался чаще, чем у женщин, которых болевой синдром до операции не беспокоил (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 Сравнительная характеристика пациенток с хроническим болевым синдромом и без него по наличию пристрастия к табакокурению, уровню образования и наличием боли до операции

	Хроническая боль есть	Хронической боли нет	р, ТКФ
Курение n=66			
да, n (%)	4 (40%)	14 (25%)	0,267
нет, n (%)	6 (60%)	42 (75%)	
Образование, n=66			
среднее, n (%)	6 (60%)	30 (54%)	0,491
высшее, n (%)	4 (40%)	26 (46%)	
Боль до операции, n=83			
да, n (%)	10 (71%)	26 (38%)	0,021
нет, n (%)	4 (29%)	43 (62%)	

При сравнении пациенток с хроническим болевым синдромом и без такового по психо-эмоциональному статусу были найдены статистически значимые различия по степени депрессии, по ситуационной и личностной тревожности таких различий выявлено не было (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 Сравнительная характеристика пациенток с хроническим болевым синдромом и без него по психо-эмоциональным факторам

Степень депрессии	ХБС есть (n=12)	ХБС нет (n=63)	р, χ^2
нет, n (%)	6 (49%)	35 (56%)	0,004
легкая, n (%)	2 (17%)	24 (38%)	
умеренная, n (%)	2 (17%)	0	
выраженная, n (%)	2 (17%)	4 (6%)	
Степень личностной тревожности	ХБС есть (n=12)	ХБС нет (n=63)	
низкая, n (%)	0	4 (6%)	0,591
умеренная, n (%)	6 (50%)	34 (54%)	
высокая, n (%)	6 (50%)	25 (40%)	
Степень ситуационной тревожности	ХБС есть (n=11)	ХБС нет (n=63)	
низкая, n (%)	6 (55%)	41 (65%)	0,799
умеренная, n (%)	5 (45%)	22 (35%)	
высокая, n (%)	0	0	

При сравнении количества пациенток с наличием хронического болевого синдрома и без него в зависимости от степени депрессии были найдены статистически значимые различия только среди пациенток с умеренной степенью депрессии ($p=0,026$, ТКФ).

При оценке показателей болевого порога и толерантности к боли не было найдено статистически значимых различий этих показателей среди пациенток с наличием или отсутствием хронического болевого синдрома после экстирпации матки (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 Сравнительная характеристика пациенток с наличием или отсутствием хронического болевого синдрома по показателям альгометрии

	ХБС есть (n=12)	ХБС нет (n=63)	p, тест Манна-Уитни
Болевой порог, Н	45 (35; 52)	48 (40; 58)	0,160
Толерантность к боли, Н	86 (79; 95)	86 (78; 100)	0,543

Интенсивность статической боли у пациенток с ХБС была статистически значимо выше в 1-е, 2-е, 4-е, 5-е и 7-е сутки после операции, интенсивность динамической боли – в 1-е, 2-е, 4-е и 5-е сутки после операции (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 Интенсивность статической и динамической боли в течение 7 дней после операции у пациенток с хроническим болевым синдромом и без него, Ме (LQ; UQ), мм ВАШ

	ХБС есть (n=12)	ХБС нет (n=63)	p, тест Манна-Уитни
1 сут покой движение	51 (30; 60)	25 (10; 40)	0,013
	66 (50; 73)	43 (28; 60)	0,010
2 сут покой движение	38 (10; 60)	10 (0; 30)	0,009
	60 (50; 80)	40 (20; 50)	0,005

3 сут покой	15 (0; 40)	10 (0; 35)	0,711
движение	38 (30; 55)	35 (15; 55)	0,648
4 сут покой	30 (15; 40)	10 (0; 30)	0,034
движение	40 (40; 60)	30 (20; 50)	0,041
5 сут покой	15 (10; 25)	5 (0; 20)	0,044
движение	30 (20; 45)	20 (10; 30)	0,146
6 сут покой	10 (5; 10)	0 (0; 10)	0,119
движение	13 (10; 30)	15 (10; 20)	0,627
7 сут покой	10 (0; 20)	0 (0; 10)	0,023
движение	15 (10; 30)	10 (5; 15)	0,128

Пациентки с хроническим болевым синдромом имели статистически значимые различия по переменным: интенсивность статической боли в 1-е, 2-е, 4-е, 5-е и 7-е сутки после операции, интенсивность динамической боли – в 1-е, 2-е, 4-е и 5-е сутки после операции, наличие боли в животе до операции и степень депрессии. Указанные параметры можно рассматривать как возможные факторы прогноза развития хронического болевого синдрома после экстирпации матки.

Была построена математическая модель для прогнозирования развития хронического болевого синдрома. В качестве набора предикторов для построения модели, имеющей максимальную прогностическую ценность положительного результата, использовались признаки: болевой порог, степень депрессии по опроснику Бэка (числовые значения), интенсивность статической и динамической боли во 2-е и 3-е сутки после операции и наличие боли в животе до операции.

Итоговая многофакторная логит-регрессионная модель вероятности развития хронического болевого синдрома после экстирпации матки, включающая 7 факторов прогноза, представлена в таблице 3.25.

Таблица 3.25 Параметры многофакторной логит-регрессионной модели для расчета вероятности развития хронического болевого синдрома после экстирпации матки (n=83)

Переменная	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p
Степень депрессии (баллы)	0,166	0,071	5,380	0,020
Интенсивность статической боли, 2-е сутки, мм ВАШ	0,070	0,031	4,917	0,027
Интенсивность статической боли, 3-е сутки, мм ВАШ	-0,095	0,037	6,510	0,011
Интенсивность динамической боли 2-е сутки, мм ВАШ	0,052	0,031	2,845	0,092
Интенсивность динамической боли 3-е сутки, мм ВАШ	-0,018	0,026	0,451	0,502
Болевой порог, Н	-0,045	0,032	1,942	0,163
Наличие боли в животе до операции (да)	0,794	0,416	3,648	0,056
Константа	-2,984	1,824	2,676	0,102

Вероятность развития хронического болевого синдрома после проведения экстирпации матки может быть рассчитана по формуле:

$$P=1/(1+e^{-Y}),$$

где

$$Y= -2,984 + 0,166*Д + 0,070*СБ2 - 0,095*СБ3 + 0,052*ДБ2 - 0,018*ДБ3 - 0,045*БП + 0,794*Б,$$

Д – степень депрессии (баллы по шкале Бэка),

СБ2 – интенсивность статической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ),

СБ3 - интенсивность статической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ),

ДБ2 - интенсивность динамической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ),

ДБ3 – интенсивность динамической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ),

БП – болевой порог (Н),

Б – наличие боли до операции (да – «1», нет – «-1»).

В таблице 3.26 представлена матрица классификации логит-регрессионной модели при отрезной точке 50% (при рассчитанной вероятности развития хронического болевого синдрома менее 50% прогноз считается отрицательным, при равной или более 50% - положительным).

Таблица 3.26 Матрица классификации логит-регрессионной модели прогнозирования хронической боли после экстирпации матки

		Наблюдаемые значения	
		ХБС есть (n=14)	ХБС нет (n=69)
Результат прогнозирования	ХБС будет (n=10)	9	1
	ХБС не будет (n=73)	5	68

Точечные и интервальные оценки показателей эффективности модели, рассчитанные по матрице классификации, составили:

Диагностическая чувствительность: $ДЧ=9/(9+5)=64\%$, 95% ДИ [53%;74%]

Диагностическая специфичность: $ДС=68/(68+1)=99\%$, 95% ДИ [93%;100%]

Прогностическая ценность положительного результата:
ПЦПР= $9/(9+1)=90\%$, 95% ДИ [82%; 95%]

Прогностическая ценность отрицательного результата:
ПЦОР= $68/(5+68)=93\%$, 95% ДИ [85%; 97%].

Модель демонстрирует высокие значения ДС (доля пациенток, у которых не прогнозируется развитие хронического болевого синдрома среди всех пациенток без хронического болевого синдрома) и ПЦОР (при отрицательном прогнозе хронического болевого синдрома он действительно не разовьется). Эти оценки достаточно точны (ширина 95% ДИ составляет 7% и 12% соответственно). Величина ПЦПР также высокая (ширина 95% ДИ - 13%).

Данная модель реализована как калькулятор в MSExcel (Рис. 3.6).

The screenshot shows an Excel spreadsheet with the following data:

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2		Хроническая боль в животе после экстирпации матки					
3							
4		Степень депрессии (баллы)	12				
5		Статическая боль 2-е сутки, мм ВАШ	55				
6		Статическая боль 3-е сутки, мм ВАШ	40				
7		Динамическая боль, 2-е сутки, мм ВАШ	65				
8		Динамическая боль 3-е сутки, мм ВАШ	50				
9		Болевой порог, Н	72				
10		Боль до операции (да - "1", нет - "-1")	1				
11							
12		Вероятность развития хронического болевого синдрома	29%				
13							
14		Развитие хронического болевого синдрома прогнозируется при вероятности ≥50%					
15							

The formula bar shows the calculation: $=1/(1+EXP(-(-2,984+0,166*C4+0,07*C5-0,095*C6+0,052*C7-0,018*C8-0,045*C9+0,794*C10)))$

Рисунок 3.6 Вероятность развития хронического болевого синдрома через 5-7 месяцев после экстирпации матки.

Клинический пример 2

Пациентка Л, 51 лет, масса тела 60 кг, образование высшее, не курит, физический статус по классификации ASA – II, поступила в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского для проведения планового оперативного лечения по поводу рецидивирующей гиперплазии эндометрия. До операции пациентку беспокоила боль в нижних отделах живота максимальной интенсивностью 55 мм ВАШ. При проведении альгометрии перед хирургическим вмешательством болевой порог составил 63 Н, толерантность к боли – 86 Н. По результатам опросника Бэка, пациентка испытывала умеренно выраженную депрессию (17 баллов). Пациентке была проведена экстирпация матки срединным доступом. В послеоперационном периоде больной проводилось плановое обезболивание, которое включало внутривенное введение 200 мг кетопрофена в сутки в течение 3 дней начиная с этапа ушивания раны, 1 г парацетамола внутривенно каждые 6 часов в течение 3-х послеоперационных суток также начиная с этапа ушивания раны. В случае недостаточной эффективности вышеуказанного обезболивания, пациентка самостоятельно могла дозировать морфин внутривенно по методу КПО со следующими параметрами: контролируемый пациентом болюс – 1,5 мг, «закрытый» промежуток – 7 минут, 4-х часовой лимит – 40 мг, без постоянной инфузии. Интенсивность болевого синдрома у пациентки Л. в течение 2 и 3

суток после операции в покое и при движении составляла соответственно 0 и 0 мм ВАШ и 55 и 30 мм ВАШ соответственно. Согласно логит-регрессионной модели, вероятность развития хронического болевого синдрома после операции может быть рассчитана по формуле: $P=1/(1+e^{-Y})$, где $Y= -2,984 + 0,166*Д + 0,070*СБ2 - 0,095*СБ3 + 0,052*ДБ2 - 0,018*ДБ3 - 0,045*БП + 0,794*Б$, Д – степень депрессии (баллы по шкале Бека), СБ2 – интенсивность статической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ), СБ3 – интенсивность статической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ), ДБ2 – интенсивность динамической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ), ДБ3 – интенсивность динамической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ), БП – болевой порог (Н), Б – наличие боли до операции (да – «1», нет – «-1»). Загрузив прогностические переменные в разработанный калькулятор, мы можем узнать, что вероятность хронической боли у данной пациентки через 5-7 месяцев после операции составляет 99,69% (Рисунок 3.7).

	A	B	C	D	E	F
1						
2		Развитие хронического болевого синдрома через 5-7 месяцев после операции				
3						
4		Болевой порог, Н	63			
5		Степень депрессии (баллы)	17			
6		Статическая боль 2-е сутки, мм ВАШ	0			
7		Статическая боль 3-е сутки, мм ВАШ	0			
8		Динамическая боль, 2-е сутки, мм ВАШ	55			
9		Динамическая боль 3-е сутки, мм ВАШ	30			
10		Боль до операции (да - "1", нет - "-1")	1			
11						
12		Вероятность развития ХБС	99,69%			
13						

Рисунок 3.7 - Вычисление вероятности развития хронического болевого синдрома через 5-7 месяцев после экстирпации матки у пациентки Л.

При сборе анамнеза через полгода после операции, выяснилось, что женщина испытывает ежедневную ноющую боль в нижних отделах живота интенсивностью до 30 мм ВАШ, не требующую приема анальгетиков.

Глава 4. Формализованный алгоритм выбора схемы обезболивания у пациенток после экстирпации матки с учетом возможных факторов прогноза интенсивности послеоперационной боли

С целью оптимизации послеоперационного обезболивания, а также профилактики развития хронической боли у пациенток после экстирпации матки, предложен следующий алгоритм:

1. Во время предоперационного осмотра
 - а) регистрируется наличие или отсутствие боли в животе до операции,
 - б) при помощи механического альгометра измеряются
 - i. болевой порог
 - ii. толерантность к боли,
 - в) по 100 мм ВАШ оценивается ожидание пациенткой послеоперационной боли,
 - г) оценивается степень депрессии по шкале Бэка.

2. От оперирующего хирурга получается информация о типе хирургического доступа: срединный или поперечный.

3. С помощью математической модели, реализованной как калькулятор в MSExcel, по формуле рассчитывается вероятность развития умеренного и сильного послеоперационного болевого синдрома:

$$P=1/(1+e^{-Y}), \text{ где}$$

$$Y=3,476+0,005*O-0,031*ТБ+0,476*Б+0,247*Д+ 0,328*Б*Д,$$

О – ожидание боли (мм ВАШ),

ТБ – толерантность к боли (Н),

Б – наличие боли до операции (да – «1», нет – «-1»),

Д – хирургический доступ (срединный – «1», поперечный – «-1»).

4. При вероятности развития умеренного и сильного послеоперационного болевого синдрома более 60%, пациентке планируется проведение мультимодального послеоперационного обезболивания с применением НПВП, парацетамола, КПО морфином и ЭА. При вероятности развития умеренного и сильного болевого синдрома 60% и менее, пациентке планируется проведение мультимодального обезболивания с применением НПВП, парацетамола и КПО морфином (Рисунок 4.1). Дополнительное введение нефопама и выполнение БППЖ нецелесообразно, т.к. не приводит к большему снижению интенсивности послеоперационной боли и уменьшению потребления морфина.

5. В послеоперационном периоде на 2-е и 3-е сутки регистрируют интенсивность статической и динамической послеоперационной боли при помощи 100 мм ВАШ с целью прогнозирования развития ХБС после экстирпации матки.

6. На 7 сутки после операции с помощью математической модели, реализованной как калькулятор в MSExcel, по формуле рассчитывается вероятность развития хронического болевого синдрома:

$$P=1/(1+e^{-Y}), \text{ где } Y = -2,984 + 0,166*Д + 0,070*СБ2 - 0,095*СБ3 + 0,052*ДБ2 - 0,018*ДБ3 - 0,045*БП + 0,794*Б,$$

Д – степень депрессии (баллы по шкале Бэка),

СБ2 – интенсивность статической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ),

СБ3 - интенсивность статической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ),

ДБ2 - интенсивность динамической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ),

ДБ3 – интенсивность динамической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ),

БП – болевой порог (Н),

Б – наличие боли до операции (да – «1», нет – «-1»).

7. При вероятности развития ХБС 50% и более необходим контрольный осмотр через 1 месяц после операции для решения вопроса о необходимости коррекции анальгетической терапии при сохранении болевого синдрома и возможном назначении адъювантов (антидепрессантов, антиконвульсантов). При вероятности менее 50% дополнительное наблюдение после операции не требуется.

Схема предложенного алгоритма представлена на рис. 4.1.

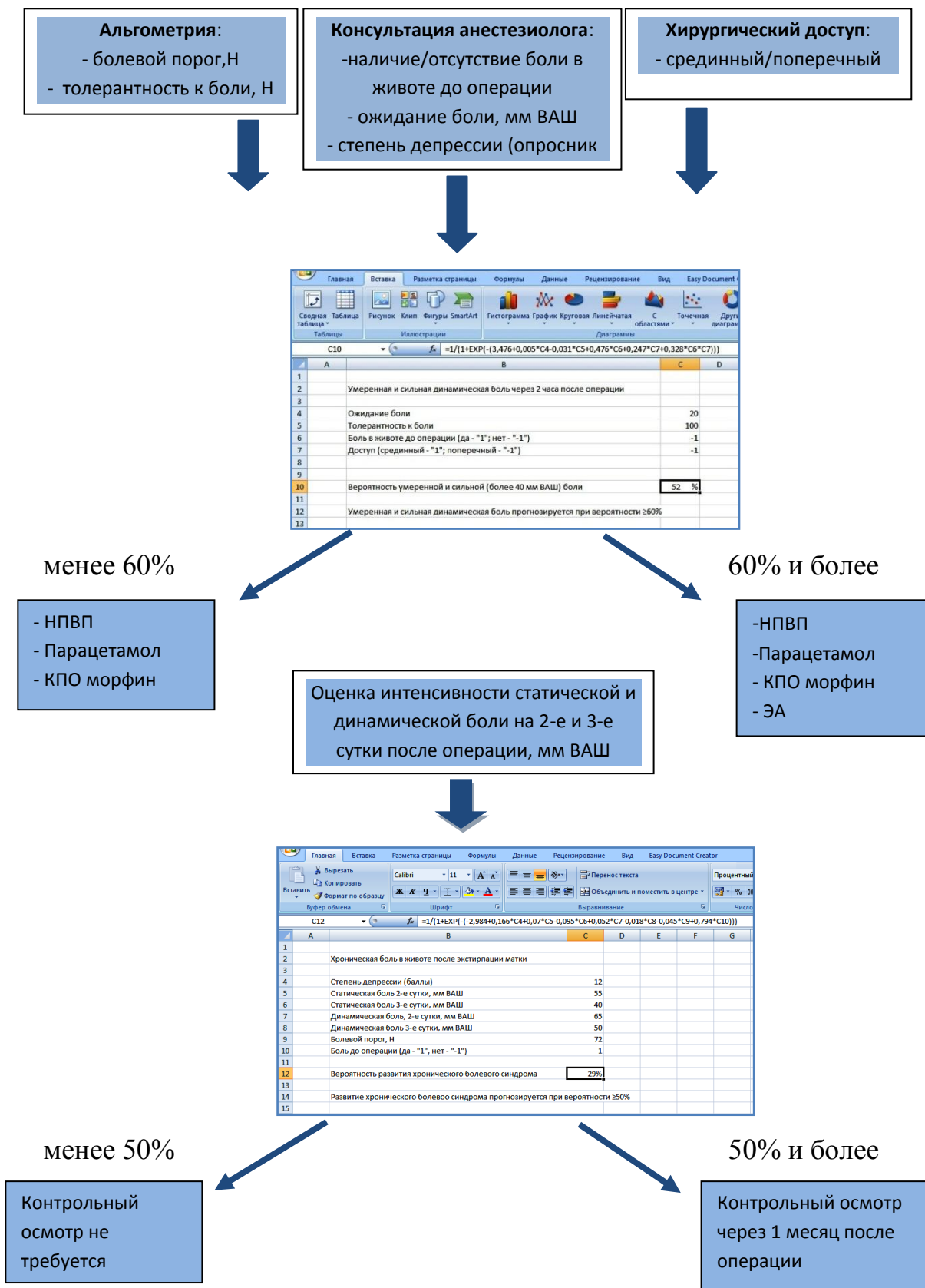


Рисунок 4.1 Алгоритм выбора схемы обезболивания у пациенток после экстирпации матки.

Заключение

Адекватное послеоперационное обезболивание пациенток, перенесших экстирпацию матки, является важной задачей в клинической практике. Послеоперационный болевой синдром имеет как соматический, так и висцеральный компоненты, а интенсивность боли может варьировать от умеренной до нестерпимой.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных данной теме, факторы риска развития умеренной и сильной послеоперационной боли не определены, а протоколы периоперационного обезболивания пациенток после экстирпации матки противоречивы.

По результатам проведенного исследования, при оценке интенсивности болевого синдрома в покое у пациенток, перенесших экстирпацию матки, было выявлено, что боль была максимальна в первые послеоперационные сутки, локализовалась в нижних отделах живота и малого таза, носила тянущий характер. Начиная со вторых послеоперационных суток интенсивность статической боли начинала снижаться, достигая минимальных значений к 6-м суткам после операции. Максимальные значения интенсивности динамической послеоперационной боли наблюдались в течение первых трех послеоперационных суток, начиная снижаться только с 4-го дня, и достигали минимальных значений лишь с 7-м послеоперационным суткам.

Хронический болевой синдром развился у 14 из 83 опрошенных пациенток. При этом у всех женщин боль носила слабоинтенсивный характер и не требовала приема анальгетиков.

При сравнении нескольких протоколов анальгезии было выявлено, что применение мультимодального обезболивания на основе кетопрофена парацетамола и морфина, как с использованием региональных методик (эпидуральная анальгезия или блокада нервов в поперечном пространстве живота), так и без них, приводит к статистически значимому снижению

интенсивности послеоперационной боли в покое по сравнению с обезболиванием «по требованию», в течение первых 3-х суток после экстирпации матки. Интенсивность динамической боли у пациенток статистически значимо ниже в течение первых 3-х суток после операции при применении эпидуральной анальгезии по сравнению с обезболиванием без использования регионарных методик (группы К, М, МН) и с применением блокады нервов в поперечном пространстве живота (группа Б). У пациенток, у которых применяли эпидуральную анальгезию, интенсивность боли была минимальной из всех исследуемых групп. Только в этой группе медианы интенсивности послеоперационной боли ни на одной точке контроля не выходили за границы адекватности обезболивания (30 мм в покое и 40 мм при движении по визуально-аналоговой шкале боли), в то время как в группе К в течение первых послеоперационных суток ни у одной из пациенток не удалось добиться адекватного купирования послеоперационной боли как в покое, так и при движении, что также свидетельствует в пользу нецелесообразности рутинно применяемого обезболивания «по требованию». Применение эпидурального обезболивания имеет преимущество в отношении снижения интенсивности статической и динамической боли, количества потребленного морфина по сравнению с другими превентивными мультимодальными схемами анальгезии лишь в первые сутки после операции, но сопровождается более частым возникновением таких нежелательных явлений, как рвота, гипотония и кожный зуд.

Введение нефопама в мультимодальной схеме обезболивания не привело к статистически значимому снижению интенсивности послеоперационной боли по сравнению с применением схемы послеоперационного обезболивания на основе кетопрофена, парацетамола и морфина и сопровождалось более частым развитием нежелательных явлений: повышенного потоотделения, тахикардии и ощущения жара.

Было отмечено снижение площади зоны кожной гиперальгезии в группе пациенток, получавших анальгетик центрального действия нефопам и у женщин, которым выполняли блокаду нервов в поперечном пространстве живота. Это подтверждает литературные данные об уменьшении явлений первичной и вторичной сенситизации за счет антигиперальгетического действия нефопама и блокады афферентной импульсации с передней брюшной стенки после выполнения периферической блокады. Несмотря на это не наблюдалось уменьшения интенсивности послеоперационной боли у женщин, которым выполняли блокаду соматических нервов в поперечном пространстве живота по сравнению с пациентками, у которых не применяли методики регионарной анальгезии. Это может свидетельствовать о большем вкладе висцерального, чем соматического компонента в общее восприятие боли после экстирпации матки в первые сутки после операции. Возможно, на эффективность методики повлияли и технические аспекты. Блокада нервов в поперечном пространстве живота выполнялась латеральным доступом, когда местный анестетик вводится в центральную часть пространства между внутренней косой и поперечной мышцами живота, до получения «линзы». При таком доступе анестетик может распространяться из поперечного пространства живота, в котором проходят ветви спинномозговых нервов Th10-L1, в паравертебральное пространство на уровнях Th12-L2, что приводит к блокаде афферентной импульсации от ноцицепторов передней брюшной стенки [130]. Возможно, более эффективным будет использование так называемого «заднего» доступа, при котором местный анестетик вводится как можно ближе к началу квадратной мышцы поясницы, что приводит к более широкому его распространению в паравертебральном пространстве и «охвату» спинномозговых нервов с Th5 по L1, и может способствовать купированию висцерального компонента боли у пациенток после экстирпации матки [130]. Нельзя исключить, что выполнение блокады нервов в поперечном пространстве живота «задним» доступом может повысить качество

послеоперационного обезболивания у данной категории пациенток, это требует дальнейших исследований.

Время первого требования анальгетика было статистически значимо выше в группе пациенток, которым применялось эпидуральное обезболивание по сравнению с остальными исследуемыми группами, а в группах МН и Б – по сравнению с группой М. Однако количество потребленного морфина было меньше только в группе эпидурального обезболивания. На основании полученных данных можно сделать вывод о наличии значимого опиоидсберегающего эффекта только при применении эпидуральной анальгезии в комплексе мультимодального обезболивания по сравнению с введением нефопама и выполнением блокады нервов в поперечном пространстве живота.

Было показано, что низкая толерантность к боли, определенная при помощи механического альгометра, ожидание возникновения интенсивной боли после операции, выполнение хирургического вмешательства срединным доступом, а также наличие боли в животе до операции являются факторами риска развития умеренной или сильной динамической послеоперационной боли после операции. Эти прогностические параметры позволяют с вероятностью 82%, 95% ДИ [73%;89%] предсказать возникновение умеренной или сильной боли в течение первых 2-х часов после хирургического вмешательства. Заблаговременное (до операции) использование математической модели прогнозирования у пациенток выраженной послеоперационной боли позволяет в дальнейшем обеспечить более качественную послеоперационную анальгезию за счет превентивного применения инвазивных методов обезболивания.

Ни одна из методик применяемого в данном исследовании обезболивания не привела к статистически значимому снижению частоты развития хронического болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки. Хочется отметить, что только в группе, где была использована эпидуральная анальгезия, хронический болевой синдром не был выявлен ни у одной пациентки. Отсутствие статистически значимых различий в исследуемых группах в отношении развития

хронической послеоперационной боли может быть связано с малой выборкой и требует проведения дальнейших исследований. Риск развития хронического болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки можно оценить при помощи математической модели, в которой учитываются: величина болевого порога (Н), степень депрессии (баллы по опроснику Бэка), интенсивность статической и динамической боли на 2-е и 3-е сутки после операции (мм ВАШ), наличие боли в животе до операции. Это позволит при необходимости проводить коррекцию анальгетической терапии с возможным назначением адъювантных препаратов (антиконвульсантов, антидепрессантов), применяемых при лечении хронического болевого синдрома.

Оценка факторов прогноза развития умеренного и сильного послеоперационного болевого синдрома, развития хронического болевого синдрома и применение формализованного алгоритма выбора схемы послеоперационного обезболивания позволит добиться адекватного купирования боли у пациенток после экстирпации матки, будет способствовать раннему восстановлению после хирургического вмешательства, а также снижению частоты развития хронической послеоперационной боли.

Выводы

1. Интенсивность болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки в покое была максимальна в 1-е сутки после операции (30 (10; 53) мм ВАШ), достигая минимальных значений к 6 послеоперационным суткам (5 (0;10) мм ВАШ). Максимальные значения интенсивности динамической боли приходились на первые сутки после операции (46 (20;66) мм ВАШ), достигая минимума к 7-м послеоперационным суткам (10 (5;20) мм ВАШ). Хронический болевой синдром после экстирпации матки развился у 14 (16%) пациенток. У всех пациенток боль слабой интенсивности локализовалась в нижних отделах живота, не требовала приема анальгетиков и не снижала качество жизни.
2. Обезболивание «по требованию», применяемое в рутинной практике у пациенток после экстирпации матки, не позволяет добиться адекватного купирования статической (интенсивность боли 30 и менее мм ВАШ) и динамической (интенсивность боли 40 и менее мм ВАШ) боли в течение первых трех суток после операции.
3. Комплекс факторов прогноза умеренной и сильной послеоперационной боли включает: наличие боли в животе до операции, ожидание интенсивной боли, снижение толерантности к боли и срединный хирургический доступ. При помощи математической модели, использующей в качестве предикторов указанные факторы, с вероятностью 79% (95% ДИ [69%; 86%]) можно прогнозировать возникновение боли умеренной и высокой интенсивности после экстирпации матки.
4. Факторами прогноза развития хронического болевого синдрома являются: величина болевого порога, степень депрессии, интенсивность статической и динамической боли на 2-е и 3-е сутки после операции, наличие боли в животе до операции. При помощи математической модели, использующей в качестве предикторов указанные факторы, с вероятностью

93%, 95% ДИ [85%; 97%] можно прогнозировать развитие хронического болевого синдрома после экстирпации матки.

5. Применение схемы мультимодального обезболивания во всех исследованных вариантах приводит к статистически значимому снижению интенсивности статической и динамической боли в первые трое суток у пациенток после экстирпации матки по сравнению с рутинным обезболиванием «по требованию». Дополнительное применение эпидуральной анальгезии в схеме мультимодального обезболивания сопровождается лучшим обезболивающим эффектом только в первые сутки после операции в сравнении с дополнительным введением нефопама и выполнением блокады нервов в поперечном пространстве живота.

6. Построение математических моделей прогнозирования, основанных на учете факторов прогноза развития умеренной и сильной послеоперационной боли, а также развития хронического болевого синдрома, позволило разработать алгоритм выбора методики послеоперационного обезболивания и дальнейшего ведения пациенток для достижения адекватной анальгезии.

Рекомендации в практику

1. Применение послеоперационного обезболивания «по требованию» не должно проводиться пациенткам, перенесшим экстирпацию матки. Рекомендуется проведение «мультимодального» послеоперационного обезболивания с обязательным применением НПВП, парацетамола и опиоидных анальгетиков.
2. На этапе предоперационного осмотра пациенток необходимо фиксировать следующие показатели: наличие или отсутствие боли в животе до операции, ожидаемую интенсивность боли (мм ВАШ), болевой порог и толерантность к боли (Н), оценивать степень депрессии по опроснику Бэка, тип хирургического доступа.
3. С учетом указанных параметров желательно проводить расчет вероятности возникновения умеренной или сильной послеоперационной боли при помощи многофакторной модели, реализованной как калькулятор в формате Excel. При вероятности развития умеренного и сильного болевого синдрома 60% и более в дополнение к «мультимодальной» схеме обезболивания следует добавлять эпидуральную анальгезию.
4. В послеоперационном периоде на 2-е и 3-е сутки рекомендуется фиксировать интенсивность статической и динамической боли. Затем, с применением многофакторной модели, реализованной как калькулятор Excel, прогнозировать вероятность развития хронической послеоперационной боли. При вероятности развития ХБС 50% и более рекомендовать повторный осмотр через 1 месяц после операции для решения вопроса о необходимости коррекции анальгетической терапии.

Список литературы

1. Tong, C. A pain model after gynecologic surgery: the effect of intrathecal and systemic morphine / C. Tong, D. Conklin, J. C. Eisenach // *AnesthAnalg.* - 2006. - 103(5). – С. 1288–93.
2. Leung, C. Effect of pre-incision skin infiltration on post-hysterectomy pain - a double-blind randomized controlled trial / C. C. Leung, Y. M. Chan, S. W. Ngai, et al. // *Anaesthesia and Intensive Care* –2000. - 28(5). – С. 510-516.
3. Brandsborg, B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects / B. Brandsborg // *Dan Med J.* – 2012. - 59(1). – B4374.
4. Brandsborg, B. Chronic pain after hysterectomy / B. Brandsborg, L. Nikolajsen, H. Kehlet, et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2008. - 52(3). – С. 327-331.
5. Akkaya, T. Chronic post-surgical pain / T. Akkaya, D. Ozcan // *Agri.* – 2009. - 21(1). – С. 1-9.
6. Brandsborg, B. Risk factors for chronic pain after hysterectomy A nationwide questionnaire and database study / B. Brandsborg, L. Nikolajsen, C.T. Hansen, et al. // *Anesthesiology.* – 2007. – 106. – С. 1003–1012.
7. White, P. F. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain / P. F. White // *AnesthAnalg.* – 2005. - 101. – С. 5–22.
8. Kehlet, H. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment / H. Kehlet, J.B. Dahl // *AnesthAnalg.* – 1993. - 77(5). – С. 1048-1056.
9. Marret, E. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials / E. Marret, O. Kurdi, P. Zufferey, F. Bonnet // *Anesthesiology.* – 2005. - 102(6). - 1249-1260.

10. Wu, C.L. Treatment of acute postoperative pain / C.L. Wu, S.N. Raja // *Lancet*. – 2011. – 377. – C. 2215-2225.
11. Kain, Z.N. Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy. A repeated-measures design / Z.N. Kain, F. Sevarino, G.M. Alexander, et al. // *J Psychosom Res*. – 2000. – 49. – C. 417–422.
12. Wodlin, N.B. The development of fast-track principles in gynecological surgery / N.B. Wodlin, L. Nilsson // *Acta ObstetGynecol Scand*. – 2013. - 92(1). – C. 17-27.
13. Vivian, H. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption. A qualitative systematic review / H. Vivian, Y. A. Abrishami, P.W.H. Peng // *Anesthesiology*. – 2009. – 111. – C. 657–677.
14. Fillingim, R. B. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings / R. B. Fillingim, C. D. King, M. C. Ribeiro-Dasilva et al. // *J Pain*. – 2009. - 10(5). – C. 447–485.
15. Caumo, W. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery / W. Caumo, A.P . Schmidt, C.N. Schneider et al. // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2002. – 46. – C. 1265–1271.
16. Perry, F. Role of psychological factors in postoperative pain control and recovery with patient-controlled analgesia / F. Perry, R.K. Parker, P.F. White et al. // *Clin J Pain*. – 1994. – 10. – C. 57–63.
17. Carr, E. Patterns and frequency of anxiety in women undergoing gynecological surgery / E. Carr, K. Brockbank, S. Allen, et al. // *J Clin Nurs*. - 2006. - 15(3). – C. 341-352.
18. Thomas, V. Psychological characteristics and the effectiveness of patient-controlled analgesia / V. Thomas, M. Heath, D. Rose et al. // *British Journal of Anaesthesia*. – 1995. – 74. – C. 271-276.
19. Pinto, P.R. The mediating role of pain catastrophizing in the relationship between presurgical anxiety and acute postsurgical pain after

hysterectomy / P.R.Pinto, T. McIntyre, A. Almeida, V.Araújo-Soares //Pain. – 2012. - 153(1). – C. 218-226.

20. Scheel, J. Psychological Predictors of Acute Postoperative Pain after Hysterectomy for Benign Causes / J. Scheel, R. Sittl, N. Griessinger et al. //Clinical Journal of Pain. - 2017. – 33(7). – C. 595–603.

21. Hsu, Y.W. Predicting postoperative pain by preoperative pressure pain assessment / Y.W. Hsu, J. Somma, Y.C. Hung et al. // Anesthesiology. – 2005. – 103. – C. 613–618.

22. Peters, M. L. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention / M. L. Peters, M. Sommer, J. M. de Rijke et al. // Annals of Surgery. – 2007. – 245(3). – C. 487-494.

23. Werner, M. U. Prediction of postoperative pain: a systematic review of predictive experimental pain studies / M. U. Werner, H. N. Mjobo, P. R. Nielsen et al. // Anesthesiology. – 2010. – 112. – C. 1494–1502.

24. Brandsborg, B. A prospective study of risk factors for pain persisting 4 months after hysterectomy / B. Brandsborg, M. Dueholm, L. Nikolajsen et al. //Clin J Pain. – 2009. - 25(4). – C. 263-268.

25. Woolf , C. J. Somatic pain—pathogenesis and prevention / C. J. Woolf // British Journal of Anaesthesia. – 1995. – 75. – C. 169–176.

26. McCartney, C. J. L. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia / C. J. L. McCartney, A. Sinha, J. Katz. // AnesthAnalg. – 2004. – 98. – C. 1385–1400.

27. Seib, R. K. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis / R. K. Seib, J. E. Pau // Can J Anest. – 2006. - 539 (5). – C. 461–469.

28. Tiippana, E. M. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety / E. M. Tiippana, K.H. Vesa, K. Kontinen et al. // AnesthAnalg. – 2007. – 104. – C. 1545–1556.

29. Sen, H. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy / H. Sen, A. Sizlan, O. Yanarates et al. // *AnesthAnalg.* – 2009. – 109. – C. 1645–1650.
30. Farzi, F. Postoperative Pain After Abdominal Hysterectomy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing the Effects of Tramadol and Gabapentin as Premedication / F. Farzi, B. Naderi Nabi, A. Mirmansouri et al. // *Anesth Pain Med.* – 2016. - 6(1). - e32360.
31. Alayed, N. Preemptive use of gabapentin in abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis / N. Alayed, N. Alghanaim, X. Tan, T. Tulandi // *Obstet Gynecol.* – 2014. - 123(6). – C. 1221-1229.
32. Kong, V. K. F. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? / V. K. F. Kong, M. G. Irwin // *British Journal of Anaesthesia.* – 2007. - 99 (6). – C. 775–86.
33. Durmus, M. The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial / M.Durmus, B. A. Kadir, V. Sariciceket al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2007. - 51(3). – C. 299-304.
34. Turan, A. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy / A. Turan, B. Karamanlioglu, D. Memiso et al. // *AnesthAnalg.* – 2004. – 98. – C. 1370–1373.
35. Turan, A. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management / A. Turan, P. F. White, B. Karamanlioglu et al. // *AnesthAnalg.* – 2006. – 102. – C. 175–181.
36. Dierking, G. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial / G. Dierking, T.H. Duedahl, M.L. Rasmussen et al. // *Anaesthesiol Scand.* - 2004. - 48(3). – C. 322-327.

37. Fassoulaki, A. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy / A. Fassoulaki, E. Stamatakis, G. Petropoulos, I. Sifakaet al. // *Eur J Anaesthesiol.* – 2006. - 23(2). C. 136-141.
38. Ghai, A. A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy / A. Ghai, M. Gupta, S. Hooda et al. // *Saudi Journal of Anaesthesia.* – 2011. - 5(3) – C. 252-257.
39. Ittichaikulthol, W. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial / W. Ittichaikulthol, T. Virankabutra, M. Kunopart et al. // *J Med Assoc Thai.* – 2009. - 92(10). – C. 1318-1323.
40. Mathiesen, O. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial/ O. Mathiesen, M.L. Rasmussen, G. Dierking et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2009. - 53(2). – C. 227-235.
41. Goyagi, T. Oral clonidine premedication enhances postoperative analgesia by epidural morphine / T. Goyagi, M. Tanaka, T. Nishikawa // *AnesthAnalg.* – 1999. – 89. – C. 1487–1491.
42. Goyagi, T. Oral clonidine premeditation enhances the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine / T. Goyagi, T. Nishikawa // *AnesthAnalg.* -1996. – 82. – C. 1192-1196.
43. Hidalgo, M. The clinical effect of small oral clonidine doses on perioperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy / M. Hidalgo, J. A. Auzani, L. C. Rumpel et al. // *AnesthAnalg.* – 2005. -100. – C. 795–802.
44. Moiniche, S. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia / S. Moiniche, H. Kehlet, J.B. Dahl // *Anesthesiology.* – 2002. – 96. – C. 725–741.

45. Yee, J.P. Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery / J.P. Yee, J.E. Koshiver, C. Allbon et al. // *Pharmacotherapy*. – 1986. - 6. – C. 253-261.
46. O`Hara, D.A. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of post-operative pain / D.A. O`Hara, R.J. Fragen, M. Kinzer et al. // *Clin PharmacolTher*. – 1987. – 41. – C. 556-561.
47. Engel, C. Indomethacin as an analgesic after hysterectomy / C. Engel, B. Lund, S.S. Kristensen et al. // *ActaAnaesthesiolScand*. – 1989. - 33(6). – C. 498-501.
48. Parker, R. K. Use of ketorolac after lower abdominal surgery Effect of analgesic requirement and surgical outcome / R. K. Parker, B. Holtman, I. Smith et al. // *Anesthesiology*. – 1994. – 80. – C. 6-12.
49. Ng, A. Does the opioid-sparing effect of rectal diclofenac following total abdominal hysterectomy benefit the patient? / A. Ng, J. Parker, L. Toogood et al. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2002. - 88 (5). – C. 714-716.
50. Aust, N.Z. Rectal diclofenac analgesia after abdominal hysterectomy / N.Z. Aust, R.M. Scott, P.N. Jennings // *JObstetGynaecol*. – 1997. - 37(1). – C. 112-114.
51. Gabbott, D.A. The influence of timing of ketorolac administration on post-operative analgesic requirements following total abdominal hysterectomy / D.A. Gabbott, A.M. Cohen, A.H. Mayor et al. // *Eur J Anaesthesiol*. – 1997. - 14(6). – C. 610-615.
52. Parke, T.J. Pre-emptive versus post-surgical administration of ketorolac for hysterectomy / T.J. Parke, S.M. Lawson, D.R. Uncles et al. // *Eur J Anaesthesiol*. – 1995. - 12(6). - C. - 549-553.
53. Thompson, J. P. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy / J. P. Thompson, P. Sharpe, S. Kiani et al. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2000. - 84 (2). – C. 151–154.

54. Ilias W. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol / W. Ilias, M. Jansen *Br J Clin Pract.* – 1996. - 50(4). – C. 197-202.
55. Danou, F. The analgesic efficacy of intravenous tenoxicam as an adjunct to patient-controlled analgesia in total abdominal hysterectomy / F. Danou, A. Paraskeva, T. Vassilakopoulos et al. // *AnesthAnalg.* – 2000. – 90. – C. 672–676.
56. Hegi, T. R. Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac / T. R. Hegi, T. Bombeli, B. Seifert et al. // *British Journal of Anaesthesia.* – 2004. - 92 (4). – C. 523-531.
57. Ng, A. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy / A. Ng, G. Smith, A. C. Davidson // *British Journal of Anaesthesia.* – 2003. - 90 (6). – C. 746-749.
58. Karamanoglu, B. Preoperative oral rofecoxib reduces postoperative pain and tramadol consumption in patients after abdominal hysterectomy / B. Karamanoglu, A. Turan, D. Memis et al. // *AnesthAnalg.* – 2004. – 98. – C. 1039 – 1043.
59. Mattia, C. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen)? / C. Mattia, F. Coluzzi // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – 75. – C. 644-653.
60. Remy, C. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials / C. Remy, E. Marret, F. Bonnet // *British Journal of Anaesthesia.* – 2005. - 94 (4). – C. 505–513.
61. Cobby, T. F. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy / T. F. Cobby, I. M. Crighton, K. Kyriakides et al. *British Journal of Anaesthesia.* – 1999. - 83 (2). – C. 253–256.

62. Beck, D. H. Acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study / D. H. Beck, M. R. Schenk, K. Hagemann et al. // *AnesthAnalg.* – 2000. – 90. – C. 431–436.
63. Kvalsvik, O. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of rectal paracetamol on morphine consumption after abdominal hysterectomy / O. Kvalsvik, P.C. Borchgrevink, L. Hagen et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2003. - 47(4). – C. 451-456.
64. Arici, S. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy / S. Arici, A. Gurbet, G. Turker et al. // *AĞRI.* – 2009. - 21(2). – C. 54-61.
65. Moon, Y.-E. The effects of preoperative intravenous acetaminophen in patients undergoing abdominal hysterectomy / Y.-E. Moon, Y.-K. Lee, J. Lee et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2011. – 284. – C.1455–1460.
66. Aubrun, F. Postoperative intravenous morphine titration / F. Aubrun, J.-X. Mazoit, B. Riou // *British Journal of Anaesthesia.* – 2012. - 108 (2). – C. 193–201.
67. Choiniere, M. Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy / M. Choiniere, B. E. Rittenhouse // *Anesthesiology.* – 1998. – 89. – C. 1377-1388.
68. Unlugenc, H. A comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine, and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy / H. Unlugenc, M.A. Vardar, S. Tetiker // *AnesthAnalg.* – 2008. – 106. – C. 309–312.
69. Stanley, G. Dose requirements, efficacy and side effects of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery / G. Stanley, B. Appadu, M. Mead et al. // *British Journal of Anaesthesia.* – 1996. – 76. – C. 484-486.

70. Montes. A. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol / A. Montes, W. Warner, M. M. Puig // *Br J Anaesth.* – 2000. – 85. – С. 217-223.

71. Wang, F.Z. Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, controlled trial / F.Z. Wang, X.F. Shen, S.Q. Xu, Y.S. Liu // *Pharmacological Reports.* – 2009. – 61/ - С. 1198–1205.

72. Lenz, H. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy / H. Lenz, L. Sandvik, E. Qvigstad et al. // *AnesthAnalg.* - 2009. -109. – С. 1279–1283.

73. Lin, T.-F. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia / T.-F. Lin, Y.-C. Yeh, F.-S. Lin et al. // *British Journal of Anaesthesia.* – 2009. - 102 (1). – С. 117–122.

74. Рафмелл, Д.П. Регионарная анестезия: перевод с английского / Д.П. Рафмелл, Д.М. Нил, К.М. Вискуоми; под редакцией Зильбера А.П., Мальцева В.В. - Москва: «МЕДпресс-информ», 2008. - С. 163-164.

75. Rathmell, J. P. The Role of Intrathecal Drugs in the Treatment of Acute Pain / J. P. Rathmell, T. R. Lair, B. Nauman//*AnesthAnalg.* – 2005. -101. – С. 30 –43.

76. Yokota, T. Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery / T. Yokota, K. Uehara, Y. Nomoto // *Can J Anesth.* – 2000. - 47(4). – С. 303–308.

77. Karaman, S. Intrathecal morphine: effectson perioperative hemodynamics,postoperative analgesia,and stress response for totalabdominal hysterectomy / S. Karaman, S. Kocabas, M. Uyar et al. // *Advances in Therapy.* – 2006. - 23 (2). – С. 295–306.

78. Niruthisard, S. Improving the analgesic efficacy of intrathecal morphine with parecoxib after total abdominal hysterectomy / S. Niruthisard, T.

Werawataganon, P. Bunburaphong et al. // *AnesthAnalg.* – 2007. -105. – C. 822–824.

79. Hamitouche, Y. La douleur postopératoire après chirurgie gynécologique / Y. Hamitouche, D. Benhamou // *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* – 2004. - 33 (1). – C. 7-13.

80. Broome, I. J. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery / I. J. Broome, B. M. Wright, S. Bower et al. // *Anaesthesia.* - 1995. - 50. – C. 300-303.

81. Sandler, A.N. A double-blinded, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. Analgesic, respiratory, and pharmacokinetic effects / A.N. Sandler, A.D. Baxter, J. Katz et al. // *Anesthesiology.* – 1994. - 81(5). – C. 1169-1180.

82. Sevarino, F.B. Transdermal fentanyl for postoperative pain management in patients recovering from abdominal gynecologic surgery / F.B. Sevarino, J.S. Naulty, R. Sinatra et al. // *Anesthesiology.* – 1992. - 77(3). – C. 463-466.

83. Minkowitz, H. S. Efficacy and safety of the fentanyl iontophoretic transdermal system (ITS) and intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) with morphine for pain management following abdominal or pelvic surgery / H. S. Minkowitz, J. P. Rathmell, S. Vallow et al. // *Pain Medicine.* - 2007 – 8(8). – C. 657–668.

84. Evans, M. S. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review / M. S. Evans, C. Lysakowski, M. R. Tramer // *British Journal of Anaesthesia.* – 2008. - 101 (5). - C. 610–17.

85. Овечкин, А.М. Роль и место нефопама (Акупана®) в схемах мультимодальной послеоперационной анальгезии (обзор литературы) / А.М. Овечкин - Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2011. – 12 (5). - C. 5–12.

86. Hedges, A.A double-blinded comparison of nefopam and placebo in postoperative pain / A. Hedges, J. Wadsworth, P. Turner // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1978. – 5 (8). – C. 614.
87. Abeloos, J. Double blind study with nefopam, tilidine and placebo, for postoperative pain suppression / J. Abeloos, G. Rolly, M. Uten // *Acta Anaesthesiol Belg.* – 1983. – 34. – C. 283–294.
88. Heel, R.C. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy / R.C. Heel, R.N. Brogden, G.E. Pakes, et al. // *Drugs.* – 1980. – 19(4). – C. 249-267.
89. Carstensen, M. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials / M. Carstensen, A. M. Moller // *Br J Anaesth.* – 2010. – 104. – C. 401–406.
90. Subramaniam, K. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review / K. Subramaniam, B. Subramaniam, R.A. Steinbrook // *AnesthAnalg.* – 2004. – 99. – C. 482–495.
91. Cohen, S. P. Ketamine in pain management / S. P. Cohen, W. Liao, A. Gupta et al. // *Adv Psychosom Med. Basel, Karger.* – 2011. – 30. – C. 139–161.
92. Tverskoy, M. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia / Tverskoy M., Oz Y., Isakson A., et al. // *AnesthAnalg.* – 1994. – 78. – C. 205-209.
93. Xuerong, Y. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement / Y. Xuerong, H. Yuguang, J. Xia et al. // *AnesthAnalg.* – 2008. – 107. – C. 2032–2037.
94. Heinke, W. Preemptive effects caused by co-analgesia with ketamine in gynecological laparotomies? / W. Heinke, D. Grimm // *AnaesthesiolReanim.* - 1999. - 24(3). – C. 60-64.

95. Murdoch, C.J. Effect of the addition of ketamine to morphine in patient-controlled analgesia / C.J. Murdoch, B.A. Croocs, S.D. Miller // *Anaesthesia*. – 2002. - 57(5). – C. 484-488.
96. Burstal, R. PCA ketamine and morphine after abdominal hysterectomy / R. Burstal, G. Danjoux, C. Hayes et al. // *Anaesth Intensive Care*. – 2001. - 29(3). - 246-251.
97. Abdel-Ghaffar, M.E. Epidural ketamine reduces post-operative epidural PCA consumption of fentanyl/bupivacaine / M.E. Abdel-Ghaffar, M. Abdulatif, A. Al-Ghamdi et al. // *Can J Anaesth*. – 1998. - 45 (2). – C. 103-109.
98. Santawat, U. Can ketamine potentiate the analgesic effect of epidural morphine, preincisional or postincisional administration? / U. Santawat, O. Pongraweevan, P. Rushatamukayanunt et al. // *J Med Assoc Thai*. – 2002. - 85 (3). – C. 1024-1030.
99. Peat, S.J. A double-blinded comparison of epidural ketamine and diamorphine for postoperative analgesia / S.J. Peat, P. Bras, M.N. Hanna // *Anesthesia*. – 1989. - 44(7). – C. 555-558.
100. Wattwil, M. Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy / M. Wattwil, T. Thorén, S. Hennerdal et al. // *AnesthAnalg*. – 1989. - 68(3). – C. 353-358.
101. Jørgensen, H. Effect of peri- and postoperative epidural anaesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy / H. Jørgensen, J.S. Fomsgaard, J. Dirks, J. Wetterslev et al. // *Br J Anaesth*. – 2001. - 87(4). – C. 577-583.
102. Sandler, A.N. Pharmacokinetics of three doses of epidural ropivacaine during hysterectomy and comparison with bupivacaine / A.N. Sandler, E. Arlander, B.T. Finucane et al. // *Can J Anaesth*. – 1998. - 45(9). – C. 843-849.
103. Jørgensen, H. Effect of continuous epidural 0.2% ropivacaine vs 0.2% bupivacaine on postoperative pain, motorblock and

gastrointestinalfunctionafterabdominalhysterectomy / H. Jørgensen, J.S. Fomsgaard, J. Dirks et al. // *Br J Anaesth.* - 2000. - 84(2). – C. 144-150.

104. Finucane, B.T. A double-blindcomparison of ropivacaine 0.5%, 0.75%, 1.0% and bupivacaine 0.5%, injectedepidurally, in patientsundergoingabdominalhysterectomy / B.T. Finucane, A.N. Sandler, J. McKenna et al. // *Can J Anaesth.* - 1996. - 43(5 Pt 1). – C. 442-449.

105. Espinet, A. Does pre-incisional thoracic extradural block combined with diclofenac reduce postoperative pain after abdominal hysterectomy? / A. Espinet, D. J. Henderson, K. A. Faccenda et al. // *British Journal of Anaesthesia.* – 1996. - 76. – C. 209–213.

106. Richards, J. T. Epidural anaesthesia as a method of pre-emptive analgesia for abdominal hysterectomy / J. T. Richards, J. R. M. Read, W. A. Chambers // *Anaesthesia.* – 1998. – 53. – C. 296–307.

107. Jorgensen, H. Effect of epidural bupivacaine vs combined epidural bupivacaine and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery / H. Jorgensen, J. S. Fomsgaard, J. Dirks et al. // *British Journal of Anaesthesia.* – 2001. - 87 (5). – C. 727-732.

108. Callesen, T. Combined epidural–spinal opioid-free anaesthesia and analgesia for hysterectomy / T. Callesen, L. Schouenborg, D. Nielsen et al. // *British Journal of Anaesthesia.* – 1999. - 82 (6). – C. 881–885.

109. Vallejo, M. C. Improved bowel function after gynecological surgery with epidural bupivacaine-fentanyl than bupivacaine-morphine infusion / M. C. Vallejo, R. P. Edwards, K. T. Shannon et al. // *Can J Anesth.* – 2000. - 47(5). –C. 406–411.

110. Eriksson-Mjoberg, M. Extradural morphine gives better pain relief than patient-controlled i.v. morphine after hysterectomy / M. Eriksson-Mjoberg, J.-O. Svensson, O. Almkvist et al. // *British Journal of Anaesthesia.* – 1997. – 78. – C. 10–16.

111. Stand, T. Patient-controlled epidural analgesia reduces analgesic requirements compared to continuous epidural infusion after major abdominal surgery / T. Stand, M.-A. Burmeister, H. Ohnesorge et al. // *Can J Anesth.* – 2003. – 50(3). – C. 258–264.

112. L. Massicotte, K.D. Chalaoui, D. Beaulieu et al. Comparison of spinal anesthesia with general anesthesia on morphine requirement after abdominal hysterectomy / L. Massicotte, K.D. Chalaoui, D. Beaulieu et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2009. – 53. – C. 641–647.

113. Wang, J.J. The effect of spinal versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing lower abdominal surgery / J.J. Wang, S.T. Ho, H.S. Liu et al. // *Reg Anesth.* – 1996. – 21. – C. 281–286.

114. Dakin, M.J. Preoperative spinal bupivacaine does not reduce postoperative morphine requirement in women undergoing total abdominal hysterectomy / M.J. Dakin, O.Y. Osinubi, F. Carli // *Regional anesthesia.* – 1996. – 21(2). – C. 99.

115. Rafi, A.N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle / A.N. Rafi // *Anaesthesia.* – 2001. – 56. – C. 1024–1026.

116. McDonnell, J. G. Transversus abdominis plane block: a cadaveric and radiological evaluation / J. G. McDonnell, B.D. O'Donnell, T. Farrell et al. // *Reg Anesth Pain Med.* – 2007. – 32. – C. 399–340.

117. Charlton, S. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery (Review) / S. Charlton, A.M. Cyna, P. Middleton et al. // *The Cochrane Library.* – 2010. – 12.

118. Hebbard, P. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block / P. Hebbard, Y. Fujiwara, Y. Shibata et al. // *Anaesth Intensive Care.* – 2007. – 35. – C. 616–617.

119. McDonnell, J.G. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial / J.G.

McDonnell, B. O'Donnell, G. Curley et al. // *AnesthAnalg.* – 2007. – 104. – C. 193–197.

120. McDermott, G. Should we stop doing blind transversus abdominis plane blocks? / G. McDermott, E. Korba, U. Mata et al. // *British Journal of Anaesthesia.* – 2012. - 108(3). – C. 499–502.

121. Webster, K. The transversus abdominis plane (TAP) block: abdominal plane regional anaesthesia / K. Webster // *Update in anaesthesia.* – 2008. - 24(1). – C. 24-29.

122. Jancovic, Z. Transversus abdominis plane block: the holy grail of anaesthesia for (lower) abdominal surgery / Z. Jancovic // *PeriodicumBiologorum.* – 2009. - 111(2). – C. 203–208.

123. Mukhtar, K. Transversus abdominis plane (TAP) block / K. Mukhtar // *The Journal of NYSORA.* – 2009. – 12. – C. 28-33.

124. Shin, H.-J. Preemptive analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing gynecologic surgery via a transverse lower abdominal skin incision / H.-J. Shin, S. T. Kim, K. H. Yim et al. // *Korean J Anesthesiol.* – 2011. – 61. – C. 413-418.

125. Carney, J. The transversus abdominis plane block provides effective postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy / J. Carney, J. G. McDonnell, A. Ochana // *AnesthAnalg.* – 2008. – 107. – C. 2056–2060.

126. Griffiths, J. D. Transversus abdominis plane block does not provide additional benefit to multimodal analgesia in gynecological cancer surgery / J. D. Griffiths, J.V. Middle, F. A. Barron et al. // *AnesthAnalg.* – 2010. – 111. – C. 797–801.

127. Raghvendra, K. P. Postoperative pain relief following hysterectomy: A randomized controlled trial / K. P. Raghvendra, D. Thapa, S.Mitra et al. // *J Midlife Health.* – 2016. - 7(2). – C. 65–68.

128. Dahl, J. B. Relief of postoperative pain by local anaesthetic infiltration: efficacy for major abdominal and orthopedic surgery / J. B. Dahl, S. Moiniche // *Pain*. – 2009. – 143. – C. 7–11.

129. Scott, N. B. Wound infiltration for surgery / N. B. Scott // *Anaesthesia*. - 2010. - 65 (1). – C. 67–75.

130. Hariharan, S. The effect of preemptive analgesia in postoperative pain relief—a prospective double-blind randomized study / S. Hariharan, H. Moseley, A. Kumar et al. // *Pain Medicine*. – 2009. – 10(1). - C. 49-53.

131. Victory, R. A. Effect of preincision versus postincision infiltration with bupivacaine on postoperative pain / R. A. Victory, N. M. Gajraj, A. Van Elstraete et al. // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 1995. – 7. – C. 192-196.

132. Klein, J. R. Infiltration of the abdominal wall with local anaesthetic after total abdominal hysterectomy has no opioid-sparing effect / J. R. Klein, J. P. Heaton, J. P. Thompson et al. // *Br J Anaesth*. – 2000. – 84. – C. 248–249.

133. Ng, A. The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivacaine with epinephrine after total abdominal hysterectomy / A. Ng, A. Swami, G. Smith et al. // *AnesthAnalg*. – 2002. – 95. – C.158–162.

134. Lowenstein, L. Preoperative analgesia with local lidocaine infiltration for abdominal hysterectomy pain management / L. Lowenstein, E. Z. Zimmer, M. Deutsch et al. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2008. – 136. – C. 239–242.

135. Hannibal, K. Preoperative wound infiltration with bupivacaine reduces early and late opioid requirement after hysterectomy / K. Hannibal, H. Galatius, A. Hansen et al. // *AnesthAnalg*. – 1996. – 83. – C. 376-381.

136. Hafizoglu, M. C. Bupivacaine infusion above or below the fascia for postoperative pain treatment after abdominal hysterectomy / M. C. Hafizoglu, K. Katircioglu, M.Y. Ozkalkanli et al. // *AnesthAnalg*. – 2008. – 107. – C. 2068–2072.

137. Zohar, E. The postoperative analgesic efficacy of wound instillation with ropivacaine 0.1% versus ropivacaine 0.2% / E. Zohar, A. Shapiro, A. Phillipov et al. // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2004. – 16. – С. 399–404.

138. Zohar, E. The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy / E. Zohar, B. Fredman, A. Phillipov, et al. // *AnesthAnalg*. – 2001. - 93. – С. 482.

139. Kilic, M. The effects of subfascial wound versus epidural levobupivacaine infusion on postoperative pain following hysterectomy / M. Kilic, T. OzkanSeyhan, M. OrhanSungur et al. // *Minerva Anesthesiol*. – 2014. - 80(7). – С. 769-778.

140. Горяев, Р.В. Оценка эффективности орошения послеоперационной раны ропивакаином с целью обезболивания после абдоминальной гистерэктомии / Р.В. Горяев // *Вестник интенсивной терапии*. – 2012. - 4. – С. 53-58.

141. Bryson, G. L. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy / G. L. Bryson, I. Charapov, G. Krolczyk et al. // *J Can Anesth*. – 2010. – 57. – С. 759–766.

142. Yardeni, I.Z. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function / I.Z. Yardeni, B. Beilin, E. Mayburd et al. // *AnesthAnalg*. – 2009. – 109. – С. 1464–1468.

143. Chia, Y. Y. Role of b-blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy / Y. Y. Chia, M. H. Chan, N. H. Ko et al. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2004. - 93 (6). – С. 799–805.

144. Hwang, W.-J. The effect of a continuous infusion of low-dose esmolol on the requirement for remifentanil during laparoscopic gynecologic surgery / W.-J. Hwang, Y.-E. Moon, S.-J. Cho et al. // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2013. - 25(1). – С. 36-41.

145. Gan, T.J. Adenosine as a non-opioid analgesic in the perioperative setting / T.J. Gan, A.S. Habib // *AnesthAnalg.* – 2007. – 105. – C. 487–94.
146. Jokela, R.M. The effective analgesic dose of dexamethasone after laparoscopic hysterectomy / R.M. Jokela, J. V. Ahonen, M. K. Tallgren et al. // *AnesthAnalg.* – 2009. – 109. – C. 607–615.
147. Oriola, F. Bilateral ilioinguinal nerve block decreases morphine consumption in female patients undergoing nonlaparoscopic gynecologic surgery / F. Oriola, Y. Toque, A. Mary et al. // *AnesthAnalg.* – 2007. -104. – C. 731–734.
148. Ali, P.B. Intraperitoneal bupivacaine or lidocaine does not provide analgesia after total abdominal hysterectomy / P.B. Ali, B.R. Cotton, K.M. Williamson et al. // *British Journal of Anaesthesia.* – 1998. – 80. – C. 245–247.
149. Williamson, K. M. Intraperitoneal lignocaine for pain relief after total abdominal hysterectomy / K. M. Williamson, B. R. Cotton, G. Smith // *British Journal of Anaesthesia.* – 1997. – 78. – C. 675–677.
150. Gupta, A. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally / A. Gupta, A. Perniola, K. Axelsson et al. // *AnesthAnalg.* – 2004. -99. – C. 1173–1179.
151. Kim, K.S. The analgesic effects of capsicum plaster at the zusanli point after abdominal hysterectomy / K.S. Kim, Y.M. Nam // *AnesthAnalg.* – 2006. -103. – C. 709–713.
152. Singh, M. Non-pharmacological relief of acute pain following total abdominal hysterectomy / M. Singh, R. M. Khan, S. Bano et al. // *Can J Anaesth.* – 2002. - 49(5). – C. 530-531.
153. Chen, L. The effect of location of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative opioid analgesic requirement: acupoint versus nonacupoint stimulation / L. Chen, J. Tang, P.F. White et al. // *AnesthAnalg.* - 1998. – 87. – C. 1129-1134.

154. Tsang, H. C. A randomized controlled trial of auricular transcutaneous electrical nerve stimulation for managing posthysterectomy pain / H. C. Tsang, C.S. Lam, P.W. Chu et al. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. - 2011. - ID 276769.

155. Новожилов, В.А. Болевой синдром после гинекологических операций / В.А. Новожилов, Е.И. Гейтман // Акушерство и гинекология. – 1991. – 10. – С. 61-64.

156. Nilsson U., Rawal N., Unestahl L.E., et al. Improved recovery after music and therapeutic suggestions during general anaesthesia: a double-blind randomised controlled trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2001 Aug;45(7):812-7.

157. Good, M. Effect of relaxation and music on postoperative pain: a review / M. Good // Journal of advanced Nursing. – 1996. – 24. – С. 905-914.

158. Nilsson, U. The anxiety- and pain-reducing effects of music interventions: a systematic review / U. Nilsson // AORN Journal. – 2008. – 87(4). – С. 780–807.

159. www.postoppain.com.

Список принятых сокращений

- БППЖ – блокада нервов в поперечном пространстве живота
БП – болевой порог
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ДИ – доверительный интервал
ДС – диагностическая специфичность
ДЧ – диагностическая чувствительность
КПО – контролируемое пациентом обезболивание
МАК – минимальная альвеолярная концентрация
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПГ - простагландины
ПИТ – палата интенсивной терапии
ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
СА – спинальная анестезия
ТБ – толерантность к боли
ТКФ – точный критерий Фишера
ТТС – трансдермальная терапевтическая система
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБС – хронический болевой синдром
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ 1 – циклооксигеназа 1-го типа
ЦОГ 2 – циклооксигеназа 2-го типа
ЭА – эпидуральная анестезия