

Внутриране́вая инфу́зия местной анестезии после лапаротомии:

рандомизированное контролируемое исследование

Льюис Вильям Ванг, † Шинг Вай Вонг, †‡ Филипп Джон Кров, †‡ Кок Енг Хор, § Гразына Ястрзаб, § Эндрю Дэвид Парасын† и Вильям Роберт Уолш‡¶

†Отделение хирургии, Госпиталь Принца Уэльского, Новый Южный Уэльс, Австралия

‡Университет Нового Южного Уэльса

§Отделение управления болью, Госпиталь Принца Уэльского, Новый Южный Уэльс, Австралия

¶Хирургические и ортопедические исследовательские лаборатории, Госпиталь Принца Уэльского, Новый Южный Уэльс, Австралия

Ключевые слова:

анестезия, местная, аналгезия, контролируемая пациентом, боль, послеоперационный, лапаротомия, рандомизированное контролируемое исследование

Аббревиатуры:

КПА, контролируемая пациентом аналгезия; ДИ, доверительный интервал; ЧСС, число ступеней свободы.

Адрес для корреспонденции:

Dr Shing Wong, Department of Surgery, Prince of Wales Hospital, Randwick, NSW 2031, Australia. Email:

sw.wong@unsw.edu.au

Л. В. Ванг, бакалавр естественных наук (медицина), бакалавр медицины и бакалавр хирургии (углубленная программа), **С. В. Вонг**, магистр естественных наук, член Королевского австралийского колледжа хирургов, **П. Дж. Кров**, доктор философии, член Королевского австралийского колледжа хирургов, **Е. Хор**, магистр медицинских наук (фармация), аспирант факультета лечения боли Австралийского и новозеландского колледжа анестезиологов, **Г. Ястрзаб**, медицинская сестра, магистр сестринского дела; **А. Д. Парасын**, бакалавр медицины и бакалавр хирургии, член Королевского австралийского колледжа хирургов; **В. Р. Уолш**, доктор фармацевтических наук.

Данное исследование было представлено на Австралийско-новозеландской медицинской и хирургической гастроэнтерологической неделе 23.10.2009 в Сиднее (Австралия).

Принято к публикации: 11.08.2009.

doi: 10.1111/j.1445-2197.2010.05339.x

Краткий обзор

Общие сведения: использование непрерывной инфузии местными анестетиками после лапаротомии может снизить потребность в опиоидных средствах и ускорить восстановление работы кишечника, восстановление подвижности и выписку из больницы.

Методы: мы провели двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование 55 пациентов, которые перенесли лапаротомию. Пациенты были распределены случайным образом для получения непрерывной инфузии 0,2% ропивакаина или физиологического раствора в срединную абдоминальную рану фасциального слоя. Конечные точки исследования включали общую потребность в опиоидных средствах на протяжении 24 и 48 часов после операции; время первого газовыделения, опорожнения кишечника и независимой двигательной активности; длительность госпитализации; осложнения; и оценку среднесуточной интенсивности боли пациентами в состоянии покоя и деятельности.

Результаты: в двух экспериментальных группах контролировались факторы, влияющие на потребность в аналгезии, включая возраст, вес, длину разреза раны и тип хирургического вмешательства. Пациенты, которым назначали инфузию ропивакаина, употребляли, в среднем, на 32 мг меньше морфина спустя 48 часов после операции (95% доверительный интервал; 7, 57; $P = 0,01$). Это являлось в высшей степени статистически значимым после учета возраста, пола и типа хирургического вмешательства ($P = 0,0006$). Инфузия ропивакаина ассоциировалась со существенно сокращенной длительностью периода восстановления независимой подвижности ($P = 0,02$), временем первого газовыделения ($P = 0,02$) и сниженной выраженностью кишечной непроходимости (2/28

против 9/27, $\chi^2 = 5,89$, $P = 0,02$). Значительного воздействия на время первого опорожнения кишечника ($P = 0,94$) или длительность госпитализации ($P = 0,77$), инфузия ропивакаина не оказала.

Выводы: инфузия местных анестетиков на фасциальной поверхности обеспечивает эффективную аналгезию. Это улучшает процесс восстановления пациента благодаря ускоренному возобновлению работы кишечника и подвижности.

Введение

Инфильтрация хирургических ран местными анестетиками обеспечивает обезболивание путем предотвращения деполяризации нейритов, необходимых для нейротрансмиссии.¹ Этот эффект имеет ограниченный срок действия, поэтому непрерывные инфузии местных анестетиков использовались для получения длительной аналгезии. Внутривенное введение опиоидных средств, с другой стороны, воздействует на множество участков центральной и периферийной нервной системы для блокирования передачи ноцицептивных раздражителей.^{2,3} Хотя опиоидные препараты часто используются в лечении послеоперационной боли после лапаротомии, их применение часто ассоциируется с нежелательными побочными эффектами.⁴ Они включают тошноту, рвоту, гиперседацию, спутанность сознания и задержку восстановления работы кишечника после операции. На сегодняшний день комбинированное лечение послеоперационной боли является золотым стандартом лечения с помощью послеоперационной аналгезии вследствие лапаротомии и, как считается, усиливает эффект обезболивания благодаря множественным механизмам блокирования ноцицепции и трансмиссии.⁵ Побочные явления, связанные с токсичностью, становятся менее выраженными, поскольку количество каждого препарата, необходимого для достижения аналгезии, сокращается тогда, когда его используют в комбинации с другими средствами.

Несмотря на теоретические преимущества комбинированного лечения при послеоперационном обезболивании в результате лапаротомии, мнения касательно эффективности непрерывной инфильтрации раны местными анестетиками до сих пор разделяются, так как основаны на современных доказательствах, полученных из рандомизированных контролируемых исследований.⁶⁻¹⁰

В этой статье мы предоставляем результаты рандомизированного контролируемого исследования, целью которого являлось определение того, снижает ли применение непрерывной инфузии местными анестетиками потребность в опиоидных средствах и ускоряет ли оно возобновление нормальной работы кишечника, независимую подвижность и выписку из больницы.

Методы

Исследование было согласовано с Комитетом исследований человека и этики Службы здравоохранения Юго-восточной зоны. Для этого исследования были отобраны пациенты с плановым назначением срединной лапаротомии, которую выполнял один хирург (СВВ) в Госпитале Принца Уэльского. Больные считались пригодными, если нуждались в плановой лапаротомии и, как ожидалось, в послеоперационной контролируемой пациентом аналгезии (КПА), независимо от основного заболевания, возраста или других сопутствующих патологий. Пациенты, которые ранее получили нежелательную реакцию на местную анестезию или опиоидную аналгезию, были исключены из исследования. Выборка осуществлялась в период между сентябрем 2005 года и мартом 2008 года.

После подписания информированного исследования, пациентов распределили случайным образом для получения местных анестетиков (0,2% ропивакаин) или физиологического раствора путем непрерывной инфузии в срединную абдоминальную рану с помощью серийного насоса и катетерной системы (ON-Q PainBuster™; корпорация I-Flow, Лейк Форест, Калифорния, США; Рисунок 1). Сгенерированный компьютером рандомизационный код был получен с помощью перетасованных кварт-блоков. Перед операцией фармацевт, проводящий исследование, вводил раствор, содержащий ропивакаин, или физиологический раствор в колбу серийной насосной системы. Она маркировалась наклейкой «Клиническое исследование испытуемого раствора системой Painbuster™» и затем отправлялась в операционный зал. Внешние характеристики растворов были идентичны. Такая наклейка также использовалась для экспериментального и для контрольного растворов. Сокрытие порядка распределения пациентов по группам было соблюдено, поскольку рандомизационный код находился в больничной аптеке под замком и не оглашался хирургической бригаде стационара, которая отбирала пациентов для исследования. Персонал операционного блока не имел доступа к кабинету, где хранился рандомизационный код. График запланированных операций был скрыт не только от пациентов и хирургической бригады (т.е. хирурга, его ассистентов и операционных

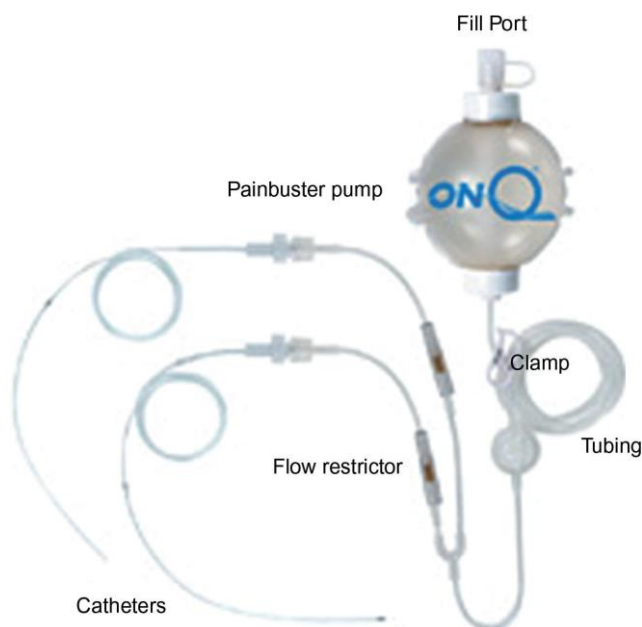
медсестер), но и от тех, кто фиксировал результаты (т.е. врачей, медсестер, вспомогательного персонала немедицинской специальности и членов Службы лечения острой боли).

По завершению процедуры лапаротомии, края раны прямой мышцы живота зашивались с помощью сплошной нейлоновой или полидиоксаноновой нити. Затем хирург подкожно вводил катетеры, примерно на 5 см от срединной раны. Два катетера размещали достаточно глубоко, вдоль раны между швами с помощью кровоостанавливающего зажима, на уровне мышечнофасциального закрытия раны. После этого катетер соединяли со шприцевым инфузионным насосом, наполненным 270 мл исследуемого раствора, который вводился на протяжении 67,5 часов по 4 мл в час.

Были зафиксированные следующие исходные характеристики: возраст, вес, пол, тип операции, предоперационное состояние функции почек, определенная с помощью концентрации креатинина в плазме крови. Также были включены и другие данные: длина лапаротомной раны, гистопатология удаленного участка кишечника, интраоперационное введение анестетика и данные о том, требовалась ли пациенту интенсивная терапия после хирургического вмешательства. Конечные точки исследования включали общую потребность в опиоидных средствах (на протяжении 24 и 48 часов после операции), осложнения, время первого газовыделения, опорожнения кишечника и независимого передвижения, общую длительность госпитализации и оценку среднесуточной интенсивности боли пациентом в состоянии покоя и активности (цифровая рейтинговая шкала от 0 до 10). Данные конечные точки были предварительно заданы и установлены Комитетом исследований человека и этики.

В этом исследовании длительная послеоперационная кишечная непроходимость определялась как непроходимость газов или кала спустя пять дней после хирургического вмешательства.¹¹ Инфекцию раны диагностировали при эритеме места раны с положительным результатом анализа на бакпосев и/или лихорадке выше 37,8 градусов по Цельсию. Пневмония включала повышенную температуру и затемнения на рентгеновском снимке. Послеоперационный инфаркт миокарда диагностировался при наличии боли в груди и увеличении уровня тропонина.

Данные было собраны персоналом больницы (медицинским и сестринским) и членами Службы лечения острой боли, которые ежедневно осматривали пациентов во время КПА. Возникновение любых побочных эффектов, ассоциированных с приемом опиоидных средств, фиксировалось представителями Службы лечения острой боли. Затем результаты вносили в компьютерную базу данных для дальнейшего статистического анализа.



1. Fill port	Заливное отверстие
2. Painbuster pump	Эластомерный насос Painbuster™
3. Clamp	Клипса для фиксации насоса
4. Tubing	Трубка
5. Flow restrictor	Ограничитель потока
6. Catheters	Катетеры

Объем выборки

Перед данным исследованием мы провели предварительный анализ, который определил послеоперационную потребность в КПА 30 пациентов, отобранных случайным образом и перенесших процедуру лапаротомии. Мы проанализировали количество КПА морфином, используемого на протяжении вторых 24 часов после хирургического вмешательства. В этой типологической группе диапазон употребленного морфина составлял от 6 до 101 мг (в среднем, 37,9, стандартное отклонение – 23,48). Предполагая, что инфузия ропивакаина снизит послеоперационную потребность в морфине на 40%, мы подсчитали, что нам потребуется исследовать 39

экспериментальных и 39 контрольных субъектов. Это позволило нам отбросить, со статистической мощностью исследования 0,8 и I типом вероятности ошибки со значением 0,05, нулевую гипотезу касательно того, что средняя послеоперационная потребность в морфине экспериментальной и контрольной группы являются одинаковыми.

План предполагал выборку из 100 пациентов (50 экспериментальных, 50 контрольных) для данного исследования, которая позволила бы исключать участников по ряду различных причин. Тем не менее, процесс выборки являлся длительным, поэтому было принято решение о том, чтобы перенести проведение исследования на май 2008 года, что помогло избежать проблем в достижении установленной цели касательно выборки пациентов. В целом, было отобрано 55 пациентов. Пересмотренное значение статистической мощности составило 0,63.

Статистические методы

Данные были введены в программу Microsoft Excel 2003® (Корпорация Microsoft, Редмонд, Вашингтон, США) и перенесены в систему статистического анализа SAS 9.1® Software Package (компания SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США). Несогласованные результаты были впервые подсчитаны. Использовался критерий Стьюдента для анализа различий между средним количеством употребления КПА морфином и послеоперационной оценкой интенсивности боли. Критерий хи-квадрат применялся для вычисления различий в пропорциях между результатами групп рандомизации, такими как послеоперационная кишечная непроходимость и инфекция раны. Логранговый критерий использовался для анализа различий во времени первого газовыделения, опорожнения кишечника и независимой подвижности, послеоперационное время госпитализации. Мы также провели многофакторные анализы для оценки предполагаемого воздействия внутрираневого инфузии местными анестетиками после учета значительных вмешивающихся факторов. Применяя систему статистического анализа SAS 9.1®, мы создали множественные модели пропорциональной рисков Кокса для времени первого газовыделения, первого опорожнения кишечника, первой независимой подвижности и длительности госпитализации. Модель множественной регрессии применялась для определения эффекта назначенного лечения на общее использование КПА на протяжении 24 и 48 часов после операции, а также того как на применение КПА влияло лечение, тип хирургического вмешательства (гемиколэктомия правой половины ободочной кишки в сравнении с другой), длина разреза раны, возраст и вес. Мы также провели анализ чувствительности для определения того, как пол или вес влияет на степень воздействия раствора ропивакаина, хотя это и не являлось приоритетными гипотезами.

Результаты

Выборка и результаты пациентов

На рисунке 2 изображены результаты участников исследования. Выборка состояла из 55 пациентов, из которых 28 больных были отобраны случайным образом для получения ропивакаина и 27 – физиологического раствора. В каждую руку двум участникам вводили КПА фентанилом вместе КПА морфином. В троих из этих четырех пациентов причиной этому была почечная недостаточность. КПА фентанилом осуществлялась для оставшегося пациента вследствие анамнеза сильных галлюцинаций при предыдущем употреблении морфина. Введение КПА на протяжении первых 24 часов в троих участников было прервано. В двоих из этих пациентов это произошло по причине языкового барьера и невозможности использовать КПА, не смотря на помощь переводчика. Оставшийся пациент прервал КПА вследствие чрезмерной спутанности сознания и седации. Двадцать шесть пациентов экспериментальной группы и двадцать два участника контрольной группы предоставили данные для анализа в соответствии с протоколом касательно общего употребления морфина между экспериментальными группами. Статистический анализ всех 55 рандомизированных пациентов был проведен для всех остальных конечных точек, включая время газовыведения, опорожнения кишечника, подвижности, длительности использования КПА и госпитализации, случаи осложнений.

Две экспериментальные группы являлись идентичными касательно основных характеристик, которые могут определить потребность в анальгезии, включая возраст, вес, длину разреза раны и тип операции (Таблица 1).

Рисунок 2. Результаты исследуемых участников. КПА, контролируемая пациентом аналгезия.

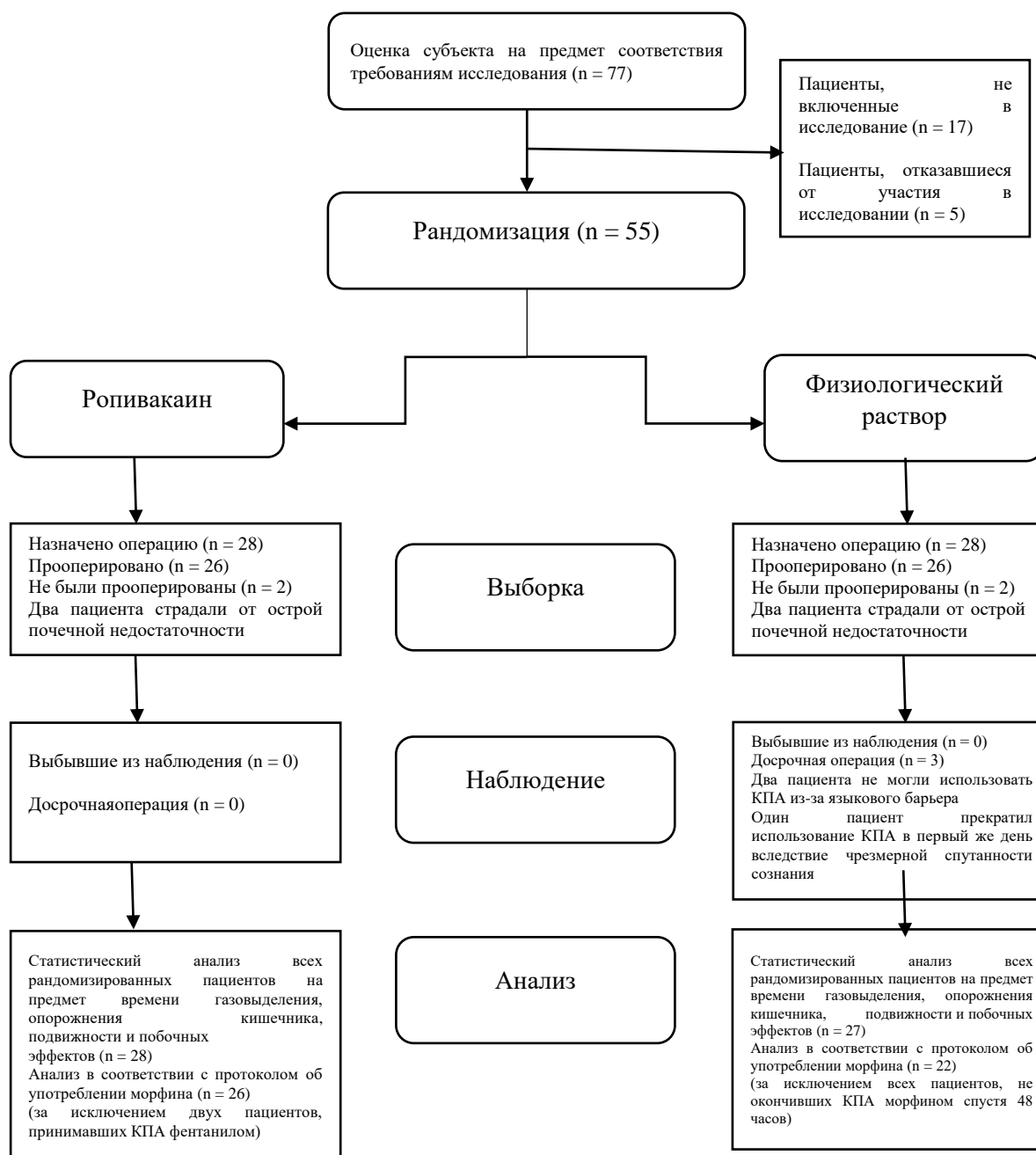


Таблица 1 Исходные характеристики рандомизированной группы

	Экспериментальная группа (n = 28)	Контрольная группа (n = 27)	P-значение
Возраст в годах (95% ДИ)	64,6 (58,6, 70,7)	70,3 (64,5, 76,1)	0,17
Вес в килограммах (95% ДИ)	70,5 (65,3, 75,7)	67,8 (61,4, 74,2)	0,49
Предоперационный уровень креатинина, ммоль/л (95% ДИ)†	91 (78, 103)	86 (73, 99)	0,57
Длина раны в см (95% ДИ)	25,4 (23,4, 27,4)	25,6 (23,0, 28,2)	0,90
Длина удаленного участка кишечника в мм (95% ДИ)	243 (210, 275)	265 (203, 327)	0,51
Количество участников мужского пола	16 (57%)	14 (52%)	0,69
Необходимость в интенсивной терапии после операции (%)	9 (32%)	8 (30%)	0,84
Диагностика рака (%)	8 (29%)	11 (41%)	0,34
Гемиколэктомия правой	6 (21%)	10 (37%)	0,20

половины ободочной кишки (%)			
Другое (%)	22 (79%)	17 (63%)	0,14
Передняя резекция	16	10	-
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	3	4	-
Тотальная колэктомия	0	1	-
Резекция поперечной ободочной кишки	1	0	-
Резекция сигмовидной кишки	2	0	-
Резекция тонкой кишки	0	1	-
Реверсия процедуры Гартманна	0	1	-

† - за исключением одного пациента в экспериментальной группе, который находился на постоянном гемодиализе. ДИ, доверительный интервал.

Таблица 2 Оценка интенсивности послеоперационной боли, нескорректированная и скорректированная средняя величина использованной КПА морфином рандомизированной группой

	Экспериментальная группа (n = 28)	Контрольная группа (n = 27)	Средняя разница (95% ДИ)	P-значение
Средняя оценка интенсивности боли† День 1 (состояние покоя)	2,4	3,0	0,7 (-0,4, 1,8)	0,22
Средняя оценка интенсивности боли† День 1 (деятельность)	5,2	5,4	0,3 (-0,9, 1,4)	0,64
Средняя оценка интенсивности боли† День 2 (состояние покоя)	1,6	1,7	0,1 (-0,6, 0,8)	0,80
Средняя оценка интенсивности боли† День 2 (деятельность)	4,0	4,2	0,1 (-0,9, 1,2)	0,81
Среднее количество КПА морфином на протяжении 24 часов (мг)	48,1	62,2	14,1 (-3,8, 32,0)	0,12
Среднее количество КПА морфином на протяжении 48 часов (мг)	78,7	110,6	31,8 (7,1, 56,5)	0,01
Среднее количество употребления КПА морфином на протяжении вторых 24 часов (мг)	30,7	48,3	17,7 (2,8, 32,6)	0,02
Скорректированное‡ среднее значение использования КПА морфином на протяжении 24 часов (мг)	45,4	65,4	20,0	0,02
Скорректированное‡ среднее значения использования КПА морфином на протяжении 48 часов (мг)	115,8	74,4	41,4	<0,001

† Цифровая рейтинговая шкала от 0 (отсутствие боли) до 10 (наиболее сильная боль) согласно данным пациентов.

‡ Скорректированные данные возраста, пола и операции. ДИ, доверительный интервал; КПА, контролируемая пациентом аналгезия.

Однофакторный анализ

Существенно значительной разницы в оценках интенсивности боли в состоянии покоя и деятельности между обеими группами не обнаружено (Таблица 2). Разница в среднем общем применении КПА морфином на протяжении 24 часов не достигла статистической разницы ($t_{46} = 1,59$, $P = 0,12$). Пациенты, выбранные случайным образом для введения ропивакаина, имели существенно меньшую потребность в КПА морфином на протяжении вторых 24 часов после операции ($t_{46} = 2,39$, $P = 0,02$), что соответствовало сокращению общего использования КПА морфином на протяжении 48 часов ($t_{46} = 2,59$, $P = 0,01$). Данные результаты также отображены в таблице 2. Нескорректированное среднее значение использования КПА морфином на протяжении 48 часов составляло 79 мг для тех пациентов, которые получали ропивакаин по сравнению с 111 мг для участников контрольной группы, среднее значение разницы составило 32 мг (95% доверительный интервал (ДИ) 7,57; $P = 0,01$).

Анализ времени до наступления события показал, что группа, участники которой употребляли ропивакаин, продемонстрировала более короткое время первого газовыделения (Логранговский критерий $\chi^2 = 5,22$ 1 число степеней свободы (ЧСС), $P = 0,02$). Среднее время первого газовыделения наступило спустя 85 часов (95% ДИ 68-93) для пациентов, которым вводили ропивакаин, и 89 часов (95% ДИ 72-120) для контрольной группы. Существенного воздействия инфузии ропивакаином на первое опорожнение кишечника не обнаружено (Логранговский критерий $\chi^2 = 0,05$ 1 ЧСС, $P = 0,94$), среднее время первого опорожнения кишечника отмечено спустя 115 часов после операции (95% ДИ 92-120) в участников экспериментальной группы и 112 часов (95% ДИ 94-142) для участников контрольной группы. Инфузия ропивакаина ассоциирована со сокращением времени независимой подвижности (Логранговский критерий $\chi^2 = 5,56$ 1 ЧСС, $P = 0,02$). Среднее время восстановления независимой подвижности составило 94 часа (95% ДИ 72-116) для пациентов, принимающих ропивакаин, и 127 часов (95% ДИ 116-156) для пациентов контрольной группы. Инфузия ропивакаина не оказала существенного воздействия на общую длительность госпитализации (Логранговский критерий $\chi^2 = 0,08$ 1 ЧСС, $P = 0,77$).

Многофакторный анализ

После корректирования данных возраста, пола и типа операции (гемиколэктомия правой половины ободочной кишки против другой операции), очень убедительные доказательства среднего значения использования КПА морфином на протяжении 48 часов между двумя исследуемыми группами ($t_{43} = 3,70$, $P = 0,0006$). Скорректированный эффект ропивакаина являлся средним сокращением применения морфина на 41 мг на протяжении 48 часов (95% ДИ 19, 64). Возраст и пол также имели независимое и статистически значимое воздействие на использование КПА. После учета пола, назначенного лечения и типа операции, общая необходимость в КПА морфином на протяжении 48 часов сократилась на 1,2 мг (95% ДИ 0,5, 1,9) для каждого увеличения возраста на 1 год ($t_{43} = 3,37$, $P = 0,002$). Таким же образом, общее количество применения КПА морфином на протяжении 48 часов являлось, в среднем, на 27 мг выше в участников мужского пола по сравнению с участниками женского пола (95% ДИ 4,5, 49; $t_{43} = 2,42$, $P = 0,02$). Процедура гемиколэктомии правой половины ободочной кишки снизила общее количество КПА морфином на протяжении 48 часов на 21 мг по сравнению с другими процедурами (95% ДИ 5,1; 48), хотя этот результат не достиг статической значимости ($t_{43} = 1,63$, $P = 0,11$). Тем не менее, данный тип хирургического вмешательства был включен в модель, поскольку предварительное мнение касалось того, что тип операции и объем оперативной диссекции влияют на интенсивность послеоперационной боли. Такая регрессивная модель составила 33% вариабельности использования морфина. Количество дополнительной вариабельности, на которое влияла инфузия местными анестетиками, составило 19%, предполагая, что это играет достаточно большую роль в определении потребности объема морфина после операции. После учета пола, назначенного лечения и типа хирургического вмешательства, появились доказательства сокращения на 20 мг количества КПА морфином на протяжении 24 часов в двух исследуемых группах ($t_{43} = 2,43$, $P = 0,02$). Анализы чувствительности показали, что нет связи между исследуемым раствором и возрастом ($P = 0,33$) или полом ($P = 0,54$) на протяжении 48 часов.

Поскольку нескорректированные значения Логрангового критерия являлись статистически значимыми для газовыделения и подвижности, было создано модель пропорциональных рисков Кокса для определения эффекта лечения, после корректирования переменных, которые могли повлиять на эти результаты (например, возраст, пол, тип операции и длина раны). В этом незавершенном исследовании времени первого газовыделения, назначенное лечение в экспериментальной и контрольной группах рассматривалось как единственный фактор этого явления. После корректировки данных о типе операции, были получены доказательства того, что применение инфузии ропивакаина сокращает время наступления первого газовыделения ($\chi^2 = 5,25$, 1 ЧСС, $P = 0,02$). Скорректированное значение отношения пределов функций риска составило 2,0 (95% ДИ 1,1, 3,6) для экспериментальной группы, в сравнении с контрольной группой. Пациенты, которые перенесли гемиколэктомию правой половины ободочной кишки, также продемонстрировали более короткое время до первого газовыделения, хотя данный результат не являлся существенно значимым (значение отношения пределов функций риска составило 1,5, 95% ДИ 0,8, 2,8; $\chi^2 = 1,86$, 1 ЧСС, $P = 0,17$). Распределение и экспериментальной, и контрольной групп продемонстрировало отсутствие

влияния на время первого опорожнения кишечника после корректировки типа операции ($\chi^2 = 0,008$, 1 ЧСС, $P = 0,93$).

В незавершенном исследовании времени первой независимой двигательной активности, и возраст, и назначенное лечение являлись существенными факторами, влияющими на первое газовыделение, с P -значением 0,0006 и 0,01, соответственно. После корректировки данных возраста и типа хирургического вмешательства, были получены доказательства того, что те пациенты, которые принимали ропивакаин, показали более короткое время процесса восстановления подвижности ($\chi^2 = 5,67$, 1 ЧСС, $P = 0,02$). Скорректированное значение отношения пределов функций риска составило 1,9 (95% ДИ 1,1, 3,4) для экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой. Также были получены очень убедительные статические доказательства того, что время наступления независимой подвижности увеличивалось соответственно увеличению возраста, со скорректированным значением отношения пределов функций риска 0,7 (95% ДИ 0,6, 0,8) на каждые 10 лет увеличения в возрасте ($\chi^2 = 13,71$, 1 ЧСС, $P = 0,0002$). Пациенты, которые перенесли гемиколэктомию правой половины ободочной кишки, также продемонстрировали более короткое время восстановления подвижности, хотя это не достигло статистической значимости со значением отношения пределов функций риска 1,7 (95% ДИ 0,9, 3,2, $\chi^2 = 2,95$, 1 ЧСС, $P = 0,09$).

Побочные эффекты

Анализ побочных эффектов продемонстрирован в таблице 3. В целом, у 5 из 55 (9%) пациентов было обнаружено инфекцию послеоперационной раны, без различий в обеих группах. Используя определение послеоперационной кишечной непроходимости как отсутствие газовыделения или опорожнения кишечника на протяжении как минимум 5 дней, было зафиксировано значительное снижение частоты возникновения послеоперационной кишечной непроходимости между экспериментальной группой, принимавшей ропивакаин, и контрольной группой, принимавшей плацебо, (2/28 против 9/27, $\chi^2 = 5,89$, 1 ЧСС, $P = 0,02$). Обе группы имели одинаковые хирургические и ассоциированы с КПА осложнения. Токсичного воздействия местных анестетиков на центральную нервную систему или сердечно-сосудистую систему ни в одного пациента не обнаружено.

Таблица 3 Послеоперационные осложнения в участников рандомизированных групп

	Экспериментальная группа (n = 28)	Контрольная группа (n = 27)	P-значение
Хирургические осложнения			
Инфекция раны	2	3	0,61
Послеоперационная кишечная непроходимость	2	9	0,02
Внутрибрюшное кровотечение	0	1	-
Пневмония	1	1	-
Периоперационный инфаркт миокарда	0	1	-
Осложнения, ассоциированы с КПА			
Тошнота	11	7	0,29
Рвота	2	1	-
Зуд	1	2	-
Спутанность сознания	0	2	-
Седация	4	4	-
Галлюцинации	0	1	-
Дыхательная недостаточность	0	3	-
Другие осложнения†	15	14	0,90

† Относится к числу пациентов, которые перенесли любое с вышеперечисленных осложнений. Некоторые пациенты имели более одного осложнения. КПА, контролируемая пациентом аналгезия.

Обсуждение

Непрерывная инфильтрация раны местными анестетиками использовалась в различных клинических условиях, включая ортопедические, акушерские и гинекологические, кардиоторакальные и другие

обширные хирургические процедуры. Систематический обзор показал, что это ассоциируется с рядом преимуществ, включая снижение оценки интенсивности боли, ежедневной потребности в опиоидных средствах, частоту возникновения послеоперационной тошноты и рвоты, а также сокращение длительности госпитализации.¹²

Были опубликованы⁶⁻¹⁰ некоторые рандомизированные контролируемые исследования, изучавшие применение непрерывной инфузии местными анестетиками в случаях пациентов, которые прошли процедуру лапаротомии. Данные исследования продемонстрировали разные результаты в отношении эффективности. Систематический обзор пяти рандомизированных контролируемых исследований, включая 542 лапаротомные раны, установил, что инфузия раны местными анестетиками ассоциировалась со значительным сокращением общего употребления опиоидных средств ($P = 0,03$), но не со существенным сокращением длительности госпитализации ($P = 0,12$) или периода восстановления работы кишечника ($P = 0,45$).¹³

Одно большое рандомизированное контролируемое исследование, включающее 310 пациентов, не смогло установить значительной разницы в использовании морфина, подвижности или возобновлении функции кишечника.⁹ Различия могут быть объяснены местом расположения инфузионных катетеров. Наша практика установки катетеров прямо в фасциальный край раны, а не подкожно, могла позволить более глубокое проникновение в фасциальный слой и окружающие нервные волокна, что улучшает процесс блокирования нейротрансмиссии. Предбрюшинная инфузия местных анестетиков оказалась действенной при снижении боли в состоянии покоя и кашле, применении морфина и ускорении восстановления процесса прохождения содержимого через кишечник.⁸ Наши результаты подтвердили мнение, что инфузия в более глубоком слое (фасциальном или предбрюшинном) может обеспечить более эффективную аналгезию, чем поверхностные подкожные инфузии. Снижение оценок интенсивности боли пациентов в состоянии покоя или подвижности в двух группах не зафиксировано. Поэтому меньшая потребность в КПА в экспериментальной группе не повлияла на пациентов, которые страдали от повышенной выраженности боли.

В данном исследовании возраст и пол имели независимое статистически значимое влияние на потребность в КПА морфином. Возраст и пол предварительно являлись независимыми факторами внутривенного введения опиоидных средств после колэктомии.¹⁴ Различия в операциях среди участников исследования могли исказить наши результаты. Пациенты, которые перенесли гемиколэктомию правой половины ободочной кишки, предварительно нуждались в меньшем количестве послеоперационной внутривенной аналгезии, чем пациенты, которые перенесли другие типы колэктомии.¹⁴ Это было связано с тем, что гемиколэктомия правой половины ободочной кишки предполагала удаление меньшего участка кишки. Большее количество пациентов контрольной группы прошли процедуру гемиколэктомии правой половины ободочной кишки, чем участники экспериментальной группы. Несмотря на это, КПА морфином являлась менее использованной в экспериментальной группе, даже перед тем, как мы скорректировали данные о типах хирургического вмешательства (гемиколэктомия правой половины ободочной кишки против других) в нашем многофакторном анализе.

В нашем исследовании инфузия раны ропивакаином ассоциировалась с более коротким временем наступления газовыделения и восстановления подвижности, независимой от важных ковариатов, таких как возраст или тип операции. Мы также определили статистически значительное снижение в частоте возникновения послеоперационной кишечной непроходимости, но не в сокращении времени первого опорожнения кишечника. Эти преимущественные конечные точки были также указаны в других исследованиях.^{6,8,10} Одно исследование показало, что пациенты, которые прошли процедуру гемиколэктомии правой половины ободочной кишки, имели существенно сокращенную длительность кишечной непроходимости.¹⁵ Другое исследование продемонстрировало, что на время наступления первого газовыделения и на время первого опорожнения кишечника повлияло количество использованной КПА. В том же исследовании не было корреляции между длиной разреза и количеством употребленного морфина или между длиной разреза и восстановлением работы кишечника, которая соответствует нашим открытиям.

Хотя инфузия раны местными анестетиками в нашем исследовании и помогла ускорить восстановление независимой подвижности и возобновить работу кишечника, тем не менее, это не повлияло на сокращение длительности госпитализации. Многие факторы, отличающиеся от процедуры «прямого восстановления», влияют на состояние пациента для выписки из больницы. Они включают больного, хирурга и больничные факторы. Факторы, связанные с пациентом, включают социальную поддержку, преморбидное состояние здоровья, мнения и ожидания. Факторы, ассоциированы с хирургом, включают мнения и ожидания, особенно касательно хирургии «быстрого пути», на которые влиял предыдущий опыт. Факторы, связанные с больницей, включают планирование выписки и поддержку после выписки.

Существуют противоречивые доказательства того, увеличивает ли непрерывная инфузия местными анестетиками риск возникновения инфекций ран. В одном исследовании указано, что процент заражения составлял 4% после лечения паховой грыжи.¹⁷ Этот процент инфицирования являлся в 10 раз выше обычной частоты возникновения при ретроспективной проверке. В нашем исследовании процент зараженности составлял 9% (5/55), который соответствовал данным, опубликованным в литературе, по процедурам лапаротомии.^{18,19} С другой стороны, непрерывная инфильтрация ран местными анестетиками может ассоциироваться со снижением частоты возникновения инфекций ран. Местная анестезия также усиливала парциальное давление кислорода в ткани, что являлось убедительным фактором развития инфекции в ране.²⁰⁻²² Возможно, это явление было опосредованно сниженной индуцированной вазоконстрикцией в слое раны

Послеоперационная паралитическая непроходимость кишечника остается значительной проблемой, сопровождающей лапаротомию, и является одной из наиболее частых причин отсроченной выписки из больницы после абдоминального хирургического вмешательства.²³ Хирургия «быстрого пути» с использованием комбинированных дооперационных стратегий и послеоперационной реабилитации продемонстрировала снижение частоты возникновения послеоперационной кишечной непроходимости.^{23,24} Непрерывная инфильтрация раны местными анестетиками включена в программу хирургии «быстрого пути». Наши результаты касательно паралитической непроходимости кишечника должны интерпретироваться с осторожностью. Оценка послеоперационной кишечной непроходимости является спорной, поскольку не существует ни общепринятого стандарта определения, ни золотого стандарта диагностики, так как (1) кишечные шумы необязательно свидетельствуют о пропульсивной работе кишечника, (2) пациенты должны находиться в сознании для того, чтобы определить газовыделение, и (3) опорожнения кишечника зависят от содержимого кишечника и последнего приема пищи.²⁵

Считается, что инфузия раны местными анестетиками облегчает послеоперационное восстановление работы кишечника путем снижения общего потребления опиоидных средств и сокращения тонуса симпатической нервной системы, которое может блокировать сокращение мышц желудочно-кишечного тракта. Лидокаин, введенный внутривенно вначале операции, показал значительное сокращение периода кишечной непроходимости и длительности госпитализации.²⁶ Несколько авторов утверждали, что местные анестетики могут иметь дополнительные системные эффекты на облегчение послеоперационной работы кишечника, такие как снижение воспалительного процесса и прямое потенцирование сокращения гладких мышц кишечника.^{27,28}

Критический обзор исследования

В этом исследовании пациенты были рандомизированы соответствующим образом. Акцент был сделан на убеждении в том, что рандомизационный код был надежно скрыт от хирургической бригады, которая отбирала пациентов для сокрытия порядка распределения пациентов по группам. Он был также скрыт от участников и членов комиссии оценки результатов. Все пациенты, включенные в исследование, предоставляли свои результаты, которые учитывались в выводах исследования. Анализ на всех рандомизированных пациентах согласно назначенному лечению использовался, по возможности, во время статистического анализа.

Тем не менее, данное исследование также имеет несколько ограничений. Эта работа была досрочно приостановлена, поскольку было отобрано только 55 из 100 необходимых участников. Исследование

было прекращено вследствие ряда причин. Процесс выборки пациентов для этого исследования был медленным, так как участие в работе принимал только один хирург. Появляется все больше данных, которые поддерживают преимущество лапароскопии для колоректального рака и применение предбрюшинной установки катетеров, что также повлияло на раннюю остановку процесса выборки.

Несколько пациентов были исключены из части анализа. Двоим пациентам врач-анестезиолог вводил КПА фентанилом в каждую руку, вместо назначенной КПА морфином. В трех из этих случаев это случилось вследствие почечной недостаточности больных. Фентанил часто применяется вместо морфина, поскольку он почти полностью метаболизируется в печени. Эти пациенты были исключены из анализа в сравнении с ассоциацией между назначенным лечением и применением морфина, так как нет определенного коэффициента конверсии между фентанилом и морфином.²⁹ Этого можно было избежать с помощью исключения всех пациентов, страдающих почечной недостаточностью перед выборкой. Исключения участников из групп вследствие языкового барьера также можно было избежать, не включая этих больных в исследование. Процент пациентов, неизбежно исключенных из исследования после рандомизации, составил 11% (6/55) исследуемой популяции.

Пациенты также отличались между собой по типу и количеству введенных внутривенно опиоидных средств (фентанил, морфин, ремифентанил или их комбинация), а также использованию вспомогательных обезболивающих средств, как во время, так и после операции. Разные анестезиологи были включены в список операционной бригады, что объяснило значительные различия в преимущественной индивидуальной клинической практике анестезии. В работе не применялся установленный протокол периоперационной анальгезии. Статистически значимой разницы в общем количестве используемых опиоидных средств во время операции или пропорции пациентов, которым вводили вспомогательные анестетики и во время, и после операции, не зафиксировано (Таблица 4). Из пациентов экспериментальной группы, 22/28 (79%) получали внутривенно парацетамол по сравнению с 23/27 пациентов (85%) в контрольной группе ($\chi^2 = 0,40$, 1 ЧСС, $P = 0,52$). В среднем, пациенты экспериментальной группы, принимавшие ропивакаин, получали на 2,7 мг меньше фентанила ($t_{52} = 0,08$, 1 ЧСС, $P = 0,94$) и на 1,1 мг больше морфина, чем пациенты контрольной группы ($t_{52} = 0,64$, 1 ЧСС, $P = 0,94$) во время операции.

Систематический обзор показал, что дополнительное введение парацетамола пациентам, получающим КПА морфином, на 20% снизило потребность в КПА морфином на протяжении первых 24 часов после операции.³⁰ Таким образом, наличие дополнительной анальгезии может исказить результат нашего исследования. Мы провели отдельный анализ, чтоб посмотреть, есть ли существенное различие в употреблении КПА морфином между двумя исследуемыми группами после корректирования как интраоперационного использования опиоидных средств, так и периоперационного и послеоперационного введения дополнительных анестетиков. После корректировки дозы опиоидных средств во время операции и применения парацетамола, клонидина, парекоксиба, кетамина или трамадола в интраоперационном и периоперационном периодах, пациенты экспериментальной группы, принимающие ропивакаин, в среднем, требовали на 20 мг менее морфина на протяжении 24 часов ($t_{36} = 2,35$, $P = 0,02$) и на 39 мг менее морфина на протяжении 48 часов ($t_{36} = 3,32$, $P = 0,002$), по сравнению с контрольной группой. Поэтому мы сделали вывод, что введение опиоидных средств во время операции и введение дополнительных анестетиков после операции имеет минимальное влияние на наши результаты.

Таблица 4 Различия в периоперационной и послеоперационной анальгезии в рандомизированных группах

	Экспериментальная группа (n = 28)	Контрольная группа (n = 27)	P-значение
Введение опиоидных средств перед операцией			
Среднее количество морфина во время операции (мг)	10,3	9,2	0,94
Среднее количество фентанила во время операции (мг)	147	150	0,53
Инфузия ремифентанила (случаи)	1	1	-
Дополнительные анестетики (случаи)			
Парацетамол	22	23	0,52

Парекосиб	2	2	-
Трамадол	1	3	-
Кетамин	0	2	-
Клонидин	1	2	-

Выводы

В данном исследовании послеоперационная инфузия местных анестетиков в рану после срединной лапаротомии с ропивакаином была ассоциирована со статистически значительной сниженной потребностью в КПА морфином на протяжении 48 часов, которая осталась статистически существенной после корректировки возраста, пола и типа операции. Не зафиксировано значительного различия в оценках интенсивности боли пациентов, которое указывало на то, что пациенты, принимающие ропивакаин, имели одинаковый эффект анальгезии со сниженным количеством опиоидных средств. Инфузия ропивакаина ассоциирована со сокращением времени первого газовыделения, сниженным риском развития послеоперационной кишечной непроходимостью и более ранним восстановлением независимой подвижности. Мы не обнаружили соответствующего сокращения времени первого опорожнения кишечника или послеоперационной длительности госпитализации. Хотя это исследование является небольшим, наши результаты подтверждают мнение о том, что инфузия в более глубокие слои (фасциальная и предбрюшная поверхность) может обеспечить более эффективную анальгезию, чем поверхностная чрескожная инфузия.

Благодарности

Мы благодарим Диану Дэвис (фармацевт в клинических исследованиях), а также операционных регистраторов, младших медицинских сотрудников и членов Службы лечения острой боли за их помощь в проведении исследования. Корпорация I-Flow и ее дистрибьютор в Австралии, Хирургическое Сотрудничество, предоставили средства для исследования, но не были задействованы в разработке, выполнении, анализе и составлении отчета по исследованию.