

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ**

На правах рукописи

**Саламов Рустам Заурбекович**  
**Оптимизация методов интраоперационного  
обезболивания на основе оценки активности эндогенной  
антиноцицептивной системы**

**Научный руководитель**

Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор, Заведующий кафедрой  
анестезиологии, реанимации и  
интенсивной терапии ФГБОУ ВО  
СОГМА Слепушкин Виталий  
Дмитриевич

**Рецензенты**

доктор медицинских наук, доцент  
заведующий кафедрой  
анестезиологии и реаниматологии  
ФГБОУ ВО СГМУ Обедин  
Александр Николаевич  
Доктор медицинских наук  
Профессор кафедры анестезиологии и  
Реаниматологии ФГБОУ ВО РосГМУ

**Владикавказ 2020**

## Актуальность темы

Международной ассоциацией по изучению боли 2017 год был объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит проблема как интраоперационной, так и послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, направленных на изучение боли [Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. Боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли [Hurley R., 2017]. Поэтому важно обеспечить полноценное обезболивание пациента в интраоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли [Beloeil H. et al., 2017; Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. В дискуссионных работах все же превалирует мнение, что не сейчас, ни в ближайшее время невозможно будет отказаться от применения опиоидов, но должны быть исследования, направленные на оптимизацию обезболивания с уменьшением использования опиоидов [Lirk P., Rathmell J., 2019; Lavandhomme P., 2019; Veyskemans F., 2019]

В настоящее время довольно полно изучены нейрохимические механизмы как ноцицептивной, так и антиноцицептивной систем. В числе нейрохимических медиаторов антиноцицептивной системы наиболее активными являются нейропептиды: эндорфины и энкефалины [Смагин В.Г. с соавт., 1983; Слепушкин В.Д. с соавт., 1988]. Обнаружено, что у приматов и подопытных крыс имеет место выраженный суточный ритм эндорфинов и энкефалинов с максимумом в 8:00 и минимумом в 24:00 [Lim A.T.W., Funder J.W., 1983; McIntosh T.K., 1987]. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили. Можно предполагать, что активность нейропептидной системы может обуславливать формирование чувства боли в послеоперационном периоде в течение суток. Однако подобных работ в литературе мы не встретили. Лишь единичные исследования касаются хронофизиологии боли.

Выявлено, что у больных с диабетической периферической нейропатией, как и у больных с герпетической невралгией, максимум боли определялся между 8:00 утра и 8:00 вечера [Gilron I. et al., 2013]. Можно предположить, что знание суточных ритмов активности нейропептидной системы у пациентов в послеоперационном периоде поможет в планировании эффективного и рационального послеоперационного обезболивания и, возможно, позволит уменьшить назначение опиоидных анальгетиков, так как доказано, что продолжительное использование опиоидных анальгетиков усиливает послеоперационную боль [Alimian M. et al., 2014]. Данному аспекту посвящено настоящее исследование.

Также к основным компонентам антиноцицептивной системы относятся ионы магния и глюкокортикоиды [Колесников А.Н. с соавт., 2020]. В связи с этим представляется возможным активизация основных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы как способ оптимизации анестезиологического пособия для уменьшения применения опиоидных анальгетиков.

**Цель исследования :** на основе оценки активности эндогенной антиноцицептивной системы разработать методы интраоперационного обезболивания для снижения назначения опиоидных анальгетиков.

**Задачи исследования :**

1. Определить спектр распределения активности компонентов антиноцицептивной системы (нейропептиды, глюкокортикоиды, ионы магния) у пациентов в дооперационном периоде.
2. Повысить мощность энкефалиновой системы назначение даларгина в комплексе интраоперационного обезболивания и оценить эффективность степени интра- и послеоперационного обезболивания.
3. Использовать магнезию в комплексе интраоперационного обезболивания и оценить ее эффективность в отношении использования опиоидных анальгетиков.

4. Оценить эффективность назначения дексаметазона в комплексе интраоперационного обезболивания в отношении количества назначаемых опиоидов.

5. Оценить эффективность использования дексалгина в отношении интра- и послеоперационного использования опиоидных анальгетиков.

**Научная новизна исследования.** Впервые проанализирована активность основных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде с целью возможного повышения мощности ее отдельных звеньев, активность которых изначально снижена. Выявлено, что в предоперационном периоде активность эндогенной антиноцицептивной системы не изменена у 52% пациентов. Снижение активности энкефалиновой системы наблюдается у 28% больных, уменьшение ионов магния в плазме крови выявлено у 12% пациентов, снижение уровня кортизола в предоперационном периоде зарегистрировано у 8% больных в предоперационном периоде. Показано, что снижение активности энкефалиновой системы ассоциируется с теми или иными нарушениями в желудочно – кишечном тракте ( эррозии, язвы желудка и 12-перстной кишки), а уменьшение концентрации ионов магния в плазме крови ассоциируется с гипертензией.

Впервые показано, что выявленные особенности в снижении мощности тех или иных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы могут служить критерием для назначения экзогенных препаратов, способствующих повышению мощности компонентов антиноцицептивной системы с целью оптимизации назначения опиоидных анальгетиков в сторону их уменьшения как в интра-, так и в послеоперационном периодах.

**Теоретическая значимость работы заключается в том, что :**

1. Доказано, что в дооперационном периоде почти у половины пациентов снижена активность отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы, что может служить основанием для

избыточного назначения опиоидов с целью адекватного обезболивания как в интра-, так и в послеоперационном периоде.

2. Снижение активности отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы ассоциируется с наличием патологических состояний : уменьшение содержания нейропептидов в крови сопровождается патологией желудочно-кишечного тракта, снижение концентрации ионов магния в крови сопровождается наличием гипертензии.
3. Коррекция сниженного компонента эндогенной антиноцицептивной системы путем экзогенного назначения соответствующего препарата способствует уменьшению необходимых для адекватного обезболивания опиоидов как в интра-, так и в ближайшем послеоперационном периоде

**Практическая значимость работы заключается в том, что :**

1. По результатам обследования компонентов эндогенной антиноцицептивной системы в дооперационном периоде можно строить план обезболивающей терапии в интраоперационном периоде с целью уменьшения применения опиоидов.
2. Наличие сопутствующей патологии в виде гипертонии, эрозий и язв желудочно-кишечного тракта может свидетельствовать о снижении активности компонентов эндогенной антиноцицептивной системы и позволяет планировать включение в план интраоперационного обезболивания тех или иных экзогенных препаратов, позволяющих повысить мощность компонентов.
3. Включение в состав обезболивающей интраоперационной терапии даларгина, ионов магния, дексаметазона позволяет снизить использование опиоидных анальгетиков у пациентов как в интра-, так и в послеоперационном периоде.

**Методология и методы исследования.** При выполнении настоящего исследования автор руководствовался методологией естественного научного

объективизма и использовал основной метод клинической медицины – изучения клиник и механизма возникновения болевого синдрома. Избранный методологический подход позволил вскрыть диалектику связей между болевым сигналом, активностью отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы и открыл возможность для лечения болевого синдрома неопиоидными препаратами.

В работе использованы клинические, функциональные, лабораторные, математические методики и приемы, а так же методики анализа и синтеза как составляющие метода научного познания объективной действительности.

**Дизайн исследования:** продольное, проспективное, открытое исследование.

**Объект исследования :** пациенты, которым выполнялись плановые хирургические вмешательства под различными видами анестезиологического пособия.

**Методы исследования :** клинический, биохимический, функциональный, диагностический, статистический, аналитический.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. У 52% в предоперационном периоде имеет место нормальная активность эндогенной антиноцицептивной системы. системы не изменена у 52% пациентов. Снижение активности энкефалиновой системы наблюдается у 28% больных, уменьшение ионов магния в плазме крови выявляется у 12% пациентов, снижение уровня кортизола в предоперационном периоде регистрируется у 8% больных в предоперационном периоде.
2. Снижение уровня нейропептидов в крови ассоциируется с наличием у пациентов патологии желудочно-кишечного тракта (эрозии, язвы желудка и 12-перстной кишки), а уменьшение концентрации ионов

магния в плазме крови ассоциируется с наличием у пациентов гипертензии.

3. При отсутствии изменений в компонентах эндогенной антиноцицептивной системы пациентам в интра- и ближайшем послеоперационном периоде в составе обезболивающей терапии назначают дексалгин.
4. В случае снижения содержания энкефалинов пациентам в составе обезболивающей терапии в интароперационном периоде назначают даларгин, при снижении концентрации ионов магния в плазме крови – сернокислую магнезию, а при уменьшении кортизола крови – дексаметазон.
5. Целенаправленное использование экзогенных препаратов, способствующих повышению мощности компонентов эндогенной антиноцицептивной системы позволяет уменьшить количество назначаемых опиоидов как в интра-, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

**Личный вклад автора.** Автором проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и апробированы методологические и методические основы настоящего научного исследования (90%). Автор принимал непосредственное участие в проведении анестезиологического пособия (80%) и послеоперационного наблюдения пациентов (70%). Диссертант самостоятельно проводил обработку полученных результатов исследования, их анализ, обобщение и подготовку публикаций. На основании полученных результатов исследования автором сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации (90%).

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Результаты работы внедрены в работу отделений анестезиологии и реанимации, хирургии, травматологии и ортопедии клинической больницы ФГБОУ ВО СОГМА.

Основные теоретические результаты и практические рекомендации включены в циклы лекций по анестезиологии и реанимации кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО СОГМА.

Результаты докладывались на следующих форумах:

- Всероссийской научно-практической конференции «Индивидуальные подходы и стандарты в анестезиологии и реанимации». Геленджик, 2016 г.
- 1 Всероссийской научно-практической конференции «Интенсивная терапия критических состояний», Махачкала, 2017 г.
- конференции «Актуальные и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». Санкт-Петербург, 2018 г.
- на VIII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт-Петербург, 2018 г.

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Материал и методы исследования**

Всего было обследовано 313 лиц обоего пола в возрасте от 35 до 65 –ти лет ( в среднем  $48,5 \pm 1,5$  год), из них мужчин – 112 (35,8%), женщин 201 ( 64,2%).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 35 до 65 лет;
2. Не требовали серьезной предоперационной подготовки (не более трех дней);
3. Оперативное вмешательство должно проводиться обязательно в утренние часы;
4. Наличие информированного согласия пациента на обследование;
5. Наличие ясного сознания и понимания обстановки.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Сопутствующая сердечно - сосудистая, эндокринная, почечно-печеночная дисфункция;
  2. Интраоперационная кровопотеря, потребовавшая трансфузии компонентов крови;
  3. Кровопотеря в первые сутки после выполнения хирургического вмешательства, потребовавшая трансфузий компонентов крови;
  4. Опиоидная зависимость, которая требует увеличения как интра, так и послеоперационной анальгетической терапии [Калоева С.К. с соавт.,2016; MaZ., et al.,2012;];
  5. Никотиновая зависимость, которая требует увеличения опиоидов как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах [Багомедов В.Р. с соавт., 2012; Kim D.H., 2017]. Курящих пациентов включали в исследование, если они отказывались от курения за один месяц до оперативного вмешательства [В.Д. Слепушкин с соавт., 2017;Chou R. et al., 2016];
  6. Увеличение в предоперационном периоде уровня глюкозы при отсутствии сахарного диабета, так как это обстоятельство требует повышения в послеоперационном периоде опиатных анальгетиков [Созиева А.К., Слепушкин В.Д..2014].
- .

Виды проводимого анестезиологического пособия представлены в таблице 2.

Таблица 2

Виды анестезиологического пособия

Вид анестезиологического пособия	Количество	% от общего количества
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВА (пропофол+фентанил+эсмерон)	105	33,5
Спинальная анестезия с седацией (маркаин+пропофол)	208	66,5

*Мониторинг* осуществлялся по типу Гарвардского стандарта 2 и включал : БИС-мониторинг, АД неинв., ЧСС, SpO<sub>2</sub>, оценку нейромышечного блока аппаратом TOF. Определялось насыщение капиллярной крови кислородом при помощи монитора церебральный/соматический оксиметр INVOS. Во время проведения анестезиологического пособия потребность в проведении анальгезии фентанилом оценивалась по приросту ЧСС и АД сист выше 15% от периода вводного наркоза и по степени уменьшения насыщения капиллярной крови кислородом более по показаниям соматического оксиметра - более чем на 10%. Во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА глубина седации, по данным БИС-спектрального монитора, держалась на уровне 50-55, а при проведении седации во время спинномозговой анестезии – на уровне 75-70. В послеоперационном периоде оценку послеоперационного болевого синдрома оценивали по 10-бальной визуально-аналоговой шкале ВАШ ( VAS – visual analogue scale) и при помощи экспираторного спирометра [Цориев Г.В. с соавт., 2019].

В образцах венозной крови определяли : кортизол коммерческими наборами на иммуноферментном автоматическом анализаторе; лей-энкефалин и мет-энкефалин исследовали методом ИФА коммерческими

наборами на автоматическом иммуноферментном анализаторе, ионы магния – на автоматическом биохимическом анализаторе.

Во время проведения анестезиологического пособия высчитывали количество израсходованного фентанила в мкг/кг/ми, в течение ближайших суток после операции – количество морфина гидрохлорида в мл.

### **Методы статистического анализа.**

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Объем выборки определяли на основе статистической мощности. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты исследования были представлены с помощью средней выборочной величины и стандартной ошибки средней выборочной ( $M \pm m$ ), доверительного интервала (ДИ) с вероятностью 95%. Эффективность премедикации оценивали по изменениям регистрируемых показателей в динамике с помощью критерия Вилкоксона. Критический уровень доверительной вероятности для определения статистически значимых различий показателей был 0,05. Путем дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Крускала-Уолиса изучали взаимосвязь параметров гемодинамических показателей, биспектрального индекса и гормонального статуса с эффективностью обезболивания.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

### **Определение параметров эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде**

У всех пациентов в дооперационном периоде определялись в пробах венозной крови компоненты эндогенной антиноцицептивной системы : лей-энкефалин, мет-энкефалин, кортизол, ионы магния. Референтными значениями служили те же показатели, определенные в одно и той же

лаборатории у здоровых лиц обоего пола и приведенные в диссертационной работе Г.В. Цориева (2019).

Величины параметров представлены в таблице 3.

*Таблица 3*

Величины параметров эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде

<b>Параметр</b>	<b>Референтные значения</b>	<b>Величины у пациентов</b>
Лей-энкефалин	2,16±0,11	1,92±0,10
Мет-энкефалин	68,36±5,11	58,90±5,01
Кортизол (нмоль/л)	78,25±6,11	74,06±6,08
Ионы магния (ммоль/л)	1,20±0,11	1,08±0,08

Видно, что все параметры у пациентов находятся в пределах референтных значений и статистически недостоверно отличались. Однако, обращает на себя внимание, что у всех параметров пациентов имеется тенденция в сторону уменьшения по сравнению с референтными значениями.

Если рассмотреть весь вариационный ряд параметров, определяемых у пациентов, то выявляется следующая картина : у 28% пациентов снижается содержание энкефалинов ниже нижних значений референтных величин. Ионы магния имеют такую же картину у 12% пациентов, а содержание кортизола отчетливо снижено у 8% больных в дооперационном периоде. У 52% пациентов в дооперационном периоде величины всех определяемых параметров регистрируются в пределах референтных значений. На рисунке 1 схематично представлено изменение определяемых параметров эндогенной антиноцицептивной системы.

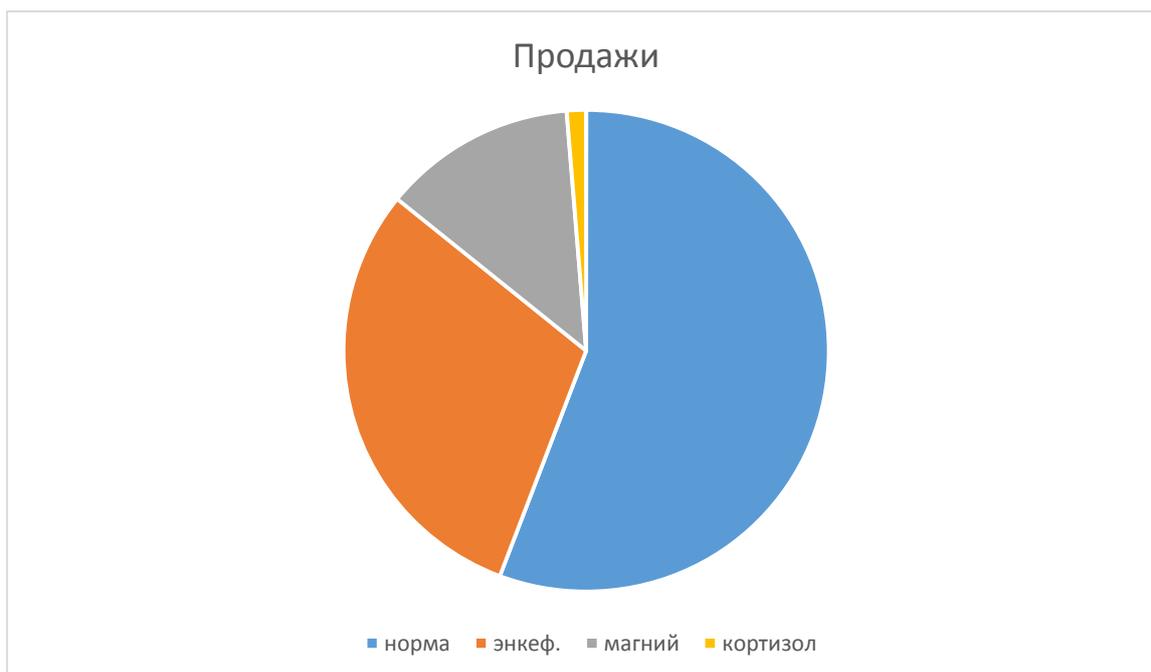


Рисунок 1

Распределение параметров эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде ( в %)

Обращало на себя внимание клинического и лабораторного обследования пациентов : у 98% пациентов, у которых имело место снижение концентрации энкефалинов в крови при эндоскопическом исследовании определялись эррозии и/или трещины или язвы желудочно-кишечного тракта в стадии рубцевания. У пациентов, у которых в дооперационном периоде имело место снижение концентрации ионов магния, регистрировался гипертензивный синдром, причем – не зависимо от возраста. Не было отмечено какой-либо зависимости между снижением уровня кортизола в крови и какой-либо симптоматики.

Полученные данные послужили основой для использования в схеме интраоперационного обезболивания экзогенных компонентов антиноцицептивной системы. Так, у пациентов со снижением содержания энкефалинов использовали введение во время анестезиологического пособия

синтетического аналога лей-энкефалина – даларгина, тем более что даларгин используется в лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

### **Влияние введения даларгина на течение анестезиологического пособия и ближайшего послеоперационного периода**

Даларгин вводили в виде постоянной инфузии пациентам в дозе 1 мкг/кг/ч как в случае проведения анестезиологического пособия по методу ТВА, так и в случае проведения спинномозговой анестезии. При данной дозировке уровень лей-энкефалина в крови был на уровне референтных значений и значений, определяемых у всех пациентов в дооперационном уровне, что видно из данных таблицы 4.

*Таблица 4*

#### **Уровень лей-энкефалина в плазме крови**

<b>Референтные значения лей-энкефалина</b>	<b>Дооперационный уровень Лей-энкефалина у всех пациентов</b>	<b>Дооперационный уровень лей-энкефалина у 28% пациентов</b>	<b>Уровень лей-энкефалина во время инфузии даларгина</b>
2,16±0,11	1,92±0,10	1,36±0,10*	1,90±).11

*Примечание:\** -  $p < 0,05$  по отношению к дооперационному уровню

Во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с интубацией трахеи и с дополнительной инфузией даларгина количество фентанила, необходимого для адекватного интраоперационного обезболивания, было статистически достоверно ниже, чем в группе пациентов, которым даларгин не инфузировали, что видно из результатов, приведенных в таблице 5.

Таблица 5

Расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА и морфина в первые сутки послеоперационного периода

Опиоид	Без инфузии даларгина	С инфузией даларгина	P
Фентанил (мкг/кг/мин)	0,006±0,001	0,003±0,0006	<0,05
Морфин гидрохлорид (мл)	3,20±0,15	1,80±0,10	<0,05

Из данных, приведенных в таблице 5, также видно, что пациентам, которым в интраоперационном периоде во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА, инфузировали даларгин, в послеоперационном периоде понадобилось меньше морфина для полноценного обезболивания.

В случае инфузии даларгина пациентам, которым проводилась спинномозговая анестезия отмечалось удлинение времени действия местного анестетика с 6,0±0,5 до 10,0±1,0 часа ( на 67%, P<0,05) и, соответственно меньше регистрировался расход морфина гидрохлорида в послеоперационном периоде : 2,0±0,2 мл против 3,20±0,15 мл пациентов, не получавших даларгин.

#### **Влияние введения магнезии на течение анестезиологического пособия и ближайшего послеоперационного периода**

Инфузию сернокислой магнезии использовали у пациентов у которых в дооперационном периоде определялось снижение концентрации ионов магния в плазме крови. У все этих пациентов регистрировался гипертензионный синдром, так что применение магнезии патогенетически оправдано. Также известно, что ионы магния частично обладают аналгетическими свойствами. Сернокислую магнезию инфузировали во время проведения анестезиологического пособия как методом ТВА, так и при спинномозговой анестезии в дозировке 5 мг/кг/мин. При этом наблюдали

стабилизацию артериального давления до уровня, соответствующего возрастным цифрам. Определение концентрации ионов магния в плазме крови во время инфузии сернокислой магнезии показало, что содержание магния поднимается до референтных величин, составляя  $1,18 \pm 0,11$  ммоль/л.

Данные по количеству фентанила во время проведения анестезиологического пособия методом ТВА с применением инфузии сернокислой магнезии и количество использованного морфина в первые сутки послеоперационного периода у пациентов данной группы приведены в таблице 6.

*Таблица 6*

Расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА и морфина в первые сутки послеоперационного периода

Опиоид	Без инфузии сернокислой магнезии	С инфузией сернокислой магнезии	P
Фентанил (мкг/кг/мин)	$0,006 \pm 0,001$	$0,004 \pm 0,0005$	$<0,05$
Морфин гидрохлорид (мл)	$3,20 \pm 0,15$	$1,90 \pm 0,10$	$<0,05$

Из данных таблицы 6 видно, что при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА у пациентов в интраоперационном периоде уменьшается количество фентанила, необходимого для полноценного обезболивания. В ближайшем послеоперационном периоде статистически достоверно снижалось количество морфина гидрохлорида необходимого для купирования послеоперационного болевого синдрома.

При проведении анестезиологического обезболивания с использованием спинномозговой анестезии в послеоперационном периоде ( в течение первых суток) количество морфина гидрохлорида, необходимого для купирования послеоперационного болевого синдрома, составляло  $2,10 \pm 0,20$  мл, тогда как в группе, не получавших инфузию сернокислой магнезии, количество

морфина составляло  $3,20 \pm 0,15$  мл ( $P < 0,05$ ). Назначение магнестии интраоперационно при проведении спинномозговой анестезии не изменяло времени действия местного анестетика.

### **Влияние введения дексаметазона на течение анестезиологического пособия и ближайшего послеоперационного периода**

Дексаметазон вводили внутривенно после проведения вводного наркоза и интубации трахеи при анестезиологическом пособии методом ТВА в дозе 50 мкг/кг массы тела пациента или через 15-20 минут после начала спинномозговой анестезии. Дексаметазон использовали в группе пациентов, у которых в дооперационном периоде регистрировалось снижение уровня кортизола в крови. Противопоказанием для назначения дексаметазона считали наличие эрозий и/ или язв желудочно-кишечного тракта, наличие гипертензии. Данные по количеству фентанила во время проведения анестезиологического пособия методом ТВА и количество использованного морфина в первые сутки послеоперационного периода у пациентов данной группы приведены в таблице 7.

*Таблица 7*

Расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА и морфина в первые сутки послеоперационного периода

Опиоид	Без введения дексаметазона	С введением дексаметазона	P
Фентанил (мкг/кг/мин)	$0,006 \pm 0,001$	$0,005 \pm 0,001$	$>0,05$
Морфин гидрохлорид (мл)	$3,20 \pm 0,15$	$1,70 \pm 0,10$	$<0,05$

Из результатов, представленных в таблице 7 видно, что количество опиоида фентанила во время проведения анестезиологического пособия методом ТВА практически не отличалось в сравниваемых группах. В послеоперационном периоде для полноценного купирования

послеоперационного болевого синдрома количество необходимого морфина гидрохлорида снизилось на 47% ( $P < 0,05$ ).

При проведении спинномозговой анестезии время действия местного анестетика не менялось, но в послеоперационном периоде для проведения полноценного послеоперационного обезболивания понадобилось в 2 раза меньше морфина гидрохлорида, чем в группе больных, которым дексаметазон не вводился :  $1,60 \pm 0,10$  мл в группе с дексаметазоном и  $3,20 \pm 0,15$  мл в группе без дексаметазона.

### **Влияние введения дексалгина на течение анестезиологического пособия и ближайшего послеоперационного периода**

Части пациентам с нормальным уровнем компонентов эндогенной антиноцицептивной системы ( 26 человек) в процессе анестезиологического пособия с использованием ТВА применяли препарат из группы НПВС дексалгин. Препарат вводили за 30 минут до окончания операции внутривенно в дозе 0,3 мг/кг массы тела пациента по типу «упреждающей анальгезии». При этом оценивали количество морфина гидрохлорида в мл, которое необходимо пациентам для купирования послеоперационного болевого синдрома в первые сутки после окончания операции и наркоза. Из 26 пациентов в послеоперационном периоде одному пациенту вводили 1% морфин гидрохлорид по 1 мл 2 раза в сутки и двум пациентам – по 1 мл морфина гидрохлорида 1 раз в сутки. Таким образом, средний расход морфина в данной группе составлял  $0,10 \pm 0,01$  мл.

Подводя *резюме* вышесказанному, можно констатировать, что использование экзогенных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы (даларгин, магнезия) в целом способствует снижению количества опиоидных анальгетиков, необходимых для адекватного обезболивания как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах. Однако, существуют некоторые особенности их действия, что, видимо, связано с точкой приложения препаратов на процесс формирования болевой реакции.

*Даларгин* снижает количество опиатов, необходимых для полноценной аналгезии как интраоперационно (на 50%), так и в ближайшем послеоперационном периоде в случае использования методики анестезиологического пособия по типу ТВА (на 44%). В случае использования методики спинномозговой анестезии даларгин удлиняет действие местного анестетика на 67%, а в послеоперационном периоде позволяет снизить количество опиатов для купирования послеоперационного болевого синдрома на 35,5%.

*Магnezия*, используемая как компонент аналгезии, способствует уменьшению расхода фентанила интраоперационно (при методике ТВА) на 33,3%, а в послеоперационном периоде снижает потребность в назначении морфина на 41,6%. В случае применения спинномозговой анестезии в послеоперационном периоде для купирования послеоперационного болевого синдрома требовалось на 34,4% морфина меньше. Назначение магnezии интраоперационно не изменяло продолжительность действия местного анестетика.

*Дексаметазон* в случае использования интраоперационно во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА не изменял количества опиоидного анальгетика фентанила, но в послеоперационном периоде способствовал снижению морфина на 47%. При использовании дексаметазона во время проведения спинномозговой анестезии время действия местного анестетика не изменялось, а в ближайшем послеоперационном периоде для купирования болевого синдрома количество морфина снижалось на 50%.

*Дексалгин*, используемый в конце проведения анестезиологического пособия по методу ТВА, позволил в послеоперационном периоде практически полностью отказаться от назначения морфина.

Графически полученные результаты представлены на рисунке 2.

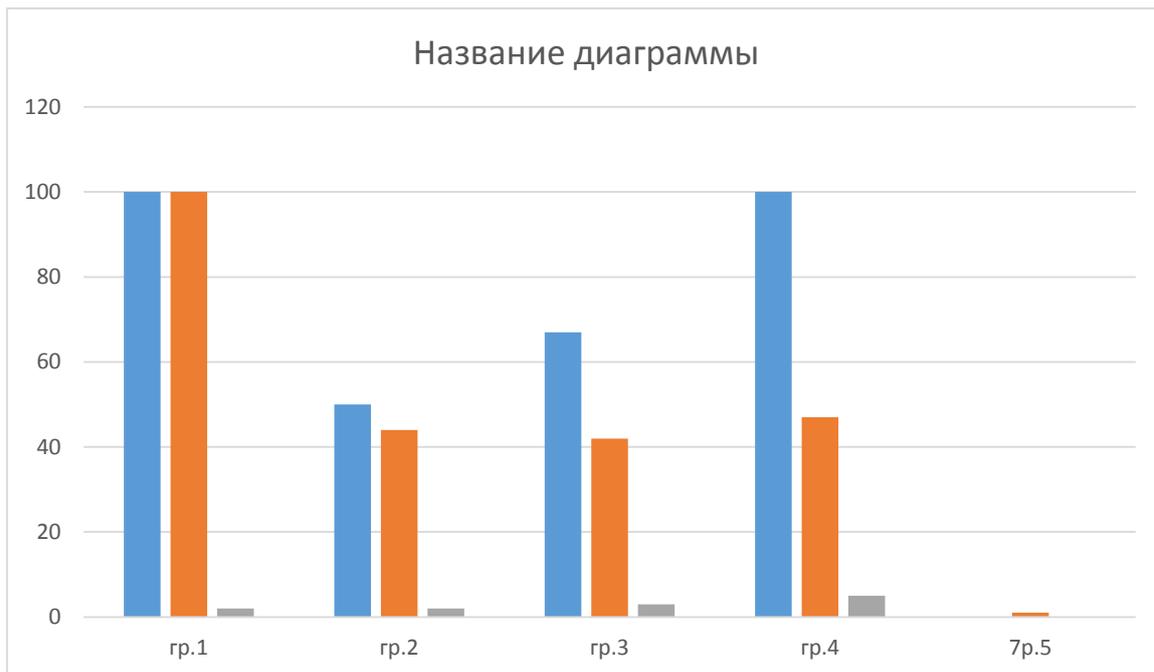


Рисунок 2

Влияние препаратов на потребление фентанила (синий столбик) и морфина (желтый столбик)

*Обозначения : гр.1 – группа без дополнительного использование препаратов; гр.2 – даларгин; гр.3 – магnezия; гр.4 дексаметазон; гр.5 – дексалгин. Данные приведены в % от группы 1.*

Полученная модель была апробирована на 313 пациентах и показала высокую значимость. На рис. 3 отражены результаты классификации 313 больных в двухмерном пространстве. Отчетливо видно распределение пациентов по трем «облакам» скопления точек. Поля скопления точек не пересекаются друг с другом, что говорит о высокой дискриминантной мощности модели. Диагностическая чувствительность модели составила 89,2%, специфичность – 85,6%.

### Рисунок 3

. Категоризированная диаграмма размаха для классификации тактики применения экзогенных препаратов у пациентов

### Выводы

1. Доказано, что у 52% пациентов в дооперационном уровне содержание основных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы (энкефалины, ионы магния, кортизол) находятся в границах референтных значений. У 28% пациентов снижено содержание в крови энкефалинов, у 12% - снижена концентрация ионов магния в плазме крови и у 8% пациентов уменьшено содержание кортизола в крови.
2. Использование экзогенных препаратов основных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы (даларгин, сернокислая магnezия, дексаметазон), а также препарат из группы НПВС позволяет снизить потребление опиоидных препаратов без ухудшения обезболивания пациентов как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде.

3. Инфузия даларгина пациентам в интраоперационном периоде уменьшает потребность в фентаниле при использовании анестезиологического пособия по методу ТВА на 50%, в морфине в ближайшем послеоперационном периоде – на 44%. Инфузия даларгина в случае проведения спинномозговой анестезии удлиняет на 67% действие местного анестетика и позволяет снизить потребность в морфине на 35,5%.
4. Применение сернокислой магнeзии у пациентов с общей анестезией по методу ТВА снижает расход фентанила на 33,3%, а морфина в послеоперационном периоде – на 41,6%. Инфузия сернокислой магнeзии при проведении спинномозговой анестезии не влияет на продолжительность действия местного анестетика, и снижает потребление морфина в послеоперационном периоде на 34,4%.
5. Интраоперационное использование дексаметазона при проведении ТВА не влияет на использование фентанила, а в послеоперационном периоде уменьшает необходимость в морфине на 47%. В послеоперационном периоде количество назначений морфина снижалось на 50%.
6. Применение дексальгина перед окончанием операции и анестезиологического пособия по методу ТВА способствовало тому, что в ближайшем послеоперационном периоде практически все пациенты не требовали морфина для купирования послеоперационного болевого синдрома.

### **Практические рекомендации**

1. С целью снижения опиоидных пептидов при планировании проведения анестезиологического пособия в дооперационном периоде у пациентов необходимо исследовать содержание основных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы : энкефалинов, ионов магния, кортизола.

2. В случае наличия у пациентов уменьшения содержания энкефалинов следует во время проведения анестезиологического пособия проводить инфузию даларгина в дозе 1 мкг/кг/час.

3. При наличии у пациента в дооперационном периоде гипомагниемии во время проведения анестезиологического пособия необходима инфузия сернокислой магнезии в дозе 5 мг/кг/мин.

4. При выявлении в дооперационном периоде у пациента снижения кортизола в крови после проведения вводного наркоза и интубации трахеи, либо через 15-20 минут после начала спинномозговой анестезии следует внутривенно ввести дексаметазон в дозе 50 мкг/кг массы тела пациента.

5. Для уменьшения потребления морфина у пациентов в послеоперационном периоде после проведения анестезиологического пособия по методу ТВА следует за 30 минут до окончания операции ввести внутривенно болюсно дексалгин в дозе 0,3 мг/кг массы тела пациента.

### **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Николаенко Э.М., Слепушкин В.Д., Саламов Р.З., Мильдзихов Г.К. Фосфокреатин: новые аспекты использования в анестезиологии и интенсивной терапии/ Вестник интенсивной терапии. 2016. Приложение 1. 166-167
2. Саламов Р.З., Слепушкин В.Д. выбор оптимизированного метода седации при эндопротезировании крупных суставов/ «Интенсивная терапия при критических состояниях». 1 Всероссийская научно-практическая конференция. Махачкала. 2017. 113-114
3. Слепушкин В.Д., Бестаев Г.Г., Саламов Р.З., Шульга Е.В., Миндзаева Е.Г., Созхиева А.К., Калоева С.К., Карсанов А.М. Факторы, направленные на снижение у пациентов анестезиолого-

операционного риска. Учебно-методическое пособие. Владикавказ. 2017. 19 с.

4. Слепушкин В.Д., Созиева А.К., Саламов Р.З., Карсанов А.М., Миндзаева Е.Г., Калоева С.К., Бестаев Г.Г. Анестезиологические аспекты периоперационной безопасности пациентов/**Успехи современной науки.** 2017.7. 154-160
5. Саламов Р.З., Слепушкин В.Д. Оптимизация методов купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациентов после протезирования суставов\ **Аллергология и иммунология.** 2017.7.4. 287
6. Корячкин А.В., Саламов Р.З., Слепушкин В.Д., Оценка анальгетического эффекта дексаметазона при блокаде внутреннего подкожного нерва (пилотное исследование). Материалы конференции «Актуальные и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». Санкт-Петербург. 2018. 82-83
7. Слепушкин В.Д., Абазова И.С., Цориев Г.В., Осканова М.Ю., Бестаев Г.Г., Кишев А.Х., Саламов Р.З. Хронофизиология в анестезиологии и реаниматологии. Тезисы VIII съезда ФАР. Санкт-Петербург. 2018. 13-14
8. Слепушкин В.Д., Бестаев Г.Г., Цориев Г.В., Саламов Р.З. Парацетамол/или НПВС в мультимодальном послеоперационном обезболивании у ортопедических больных/**Российский журнал боли.** 2018. 4(58). 65-67
9. Слепушкин В.Д., Саламов Р.З., Бестаев Г.Г., Цориев Г.В., Гасиев З.Т. Нургушиев Д.А. методики обезбоживания при артропластике крупных суставов (обзор литературы)/ **Траматология, ортопедия и военная медицина.** 2019.2. 68-73

