

# Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии

Сычев Д. А.<sup>1</sup>, Морозова Т. Е.<sup>2</sup>, Шацкий Д. А.<sup>2</sup>, Ших Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Интраоперационная травматизация анатомических структур с формированием стернотомной раны неизбежно сопровождается появлением послеоперационного болевого синдрома, что оказывает негативное влияние на течение послеоперационного периода и прогноз пациентов. На сегодняшний день болью умеренной и высокой интенсивности страдают не менее половины пациентов в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств. Неадекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде может приводить к хронизации болевых ощущений, существенно снижающих качество жизни пациентов. Концепция мультимодальной анальгезии с применением обезболивающих препаратов различных групп является приоритетной, эффективной и безопасной методикой как после кардиохирургических вмешательств, так и в других областях хирургии. Текущая обзорная статья посвящена анализу эффективности и безопасности различных групп лекарственных препаратов для послеоперационного обезболивания в кардиохирургии.

**Ключевые слова:** болевой синдром, послеоперационное обезболивание, кардиохирургия, мультимодальная анальгезия, фармакогенетика.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации, номер НШ-2698.2020.7, тема "Фармакогенетический подход к персонализации послеоперационного обезболивания".

Поступила 10/09-2020

Рецензия получена 09/11-2020

Принята к публикации 21/12-2020



**Для цитирования:** Сычев Д. А., Морозова Т. Е., Шацкий Д. А., Ших Е. В. Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2683. doi:10.15829/1728-8800-2021-2683

## Efficiency and safety of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery

Sychev D. A.<sup>1</sup>, Morozova T. E.<sup>2</sup>, Shatskiy D. A.<sup>2</sup>, Shikh E. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State University. Moscow, Russia

Intraoperative injury with the formation of a sternotomy wound is inevitably accompanied by postoperative pain, which has a negative effect on the postoperative period and prognosis of patients. Today, moderate and severe pain affects at least half of patients in the early postoperative period after cardiac surgery. Inadequate pain relief in the early postoperative period can lead to chronic pain, which significantly reduces the quality of life of patients. The concept of multimodal analgesia with different painkillers is a priority, effective and safe technique both after cardiac surgery and in other areas of surgery. The current review article is devoted to the analysis of efficacy and safety of various drug groups for postoperative pain relief in cardiac surgery.

**Keywords:** pain syndrome, postoperative pain relief, cardiac surgery, multimodal analgesia, pharmacogenetics.

**Relationships and Activities.** This study was supported by a Russian Federation President grant for state support of leading scientific schools of the Russian Federation № SS-2698.2020.7

(Pharmacogenetic approach to personalization of postoperative pain relief).

Sychev D. A. ORCID: 0000-0002-4496-3680, Morozova T. E. ORCID: 0000-0002-3748-8180, Shatskiy D. A.\* ORCID: 0000-0002-2068-2470, Shikh E. V. ORCID: 0000-0001-6589-7654.

\*Corresponding author: dmshatsk@gmail.com, klinfarma@mail.ru

Received: 10/09-2020

Revision Received: 09/11-2020

Accepted: 21/12-2020

**For citation:** Sychev D. A., Morozova T. E., Shatskiy D. A., Shikh E. V. Efficiency and safety of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2683. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2683

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dmshatsk@gmail.com, klinfarma@mail.ru

Тел.: +7 (965) 145-69-25

[Сычев Д. А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор, ORCID: 0000-0002-4496-3680, Морозова Т. Е. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, зав. кафедрой общей врачебной практики института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-3748-8180, Шацкий Д. А.\* — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-2068-2470, Ших Е. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6589-7654].

## Введение

Большинство кардиохирургических операций в настоящее время по-прежнему осуществляются путем выполнения срединной стернотомии. Интраоперационная травматизация ряда анатомических структур с формированием стернотомной раны неизбежно сопровождается появлением послеоперационного болевого синдрома (БС). Неадекватная оценка и, как следствие, неэффективное послеоперационное обезболивание зачастую приводят к ряду последствий, оказывающих негативное влияние на течение послеоперационного периода и прогноз пациентов, а также к хронизации БС. Несмотря на появление новых анальгетиков с различным механизмом действия и множество вариантов путей введения обезболивающих препаратов, проблема эффективности послеоперационного обезболивания сохраняется.

## Актуальность

Хроническая послеоперационная боль, включенная в новую версию Международной классификации болезней (МКБ-11), безусловно, свидетельствует о наличии в послеоперационном периоде у целой когорты больных неадекватно купированного БС, что сопровождается значительным ухудшением качества жизни.

Послеоперационная боль — часто встречающееся явление в различных областях хирургии. Зарубежные регистры и ряд систематических обзоров свидетельствуют о высокой распространенности БС в послеоперационном периоде. Боль средней интенсивности встречается у трети пациентов в послеоперационном периоде, а у 10% отмечается БС высокой интенсивности [1]. По данным систематического обзора Gregory J, et al. (2016), в который было включено 14 исследований, послеоперационный БС встречается, в среднем, у половины пациентов после хирургических вмешательств; при этом частота возникновения боли высокой интенсивности >65 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и/или 7 баллов по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) достигает 35% [2].

Послеоперационный БС в кардиохирургии встречается не менее часто, чем в других областях хирургии. По данным Choinière M, et al. (2014) у 40,1% пациентов после кардиохирургических вмешательств БС сохраняется в течение 3 мес. [3]. В первые 6 мес. после хирургического вмешательства болевые ощущения в области послеоперационной раны отмечаются у более трети больных (37%) и сохраняются в течение двух лет у 17% пациентов [4].

Особого внимания заслуживает наличие БС у детей после кардиохирургических вмешательств. По данным Lauridsen MH, et al. (2014) у 21% детей

отмечается наличие БС в раннем послеоперационном периоде [5]. При этом формирование хронического БС встречается спустя 12 мес. после оперативного вмешательства у >10% детей и сохраняется спустя 5 лет у 3% детей [6].

Вышеперечисленные факторы указывают на необходимость поиска новых методов повышения эффективности и безопасности обезболивания в послеоперационном периоде у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства. В настоящем обзоре представлены данные об особенностях эффективности и безопасности обезболивающих препаратов различных фармакологических групп, используемых в кардиохирургии, а также рассмотрены фармакогенетические особенности их применения.

Целью обзора является анализ результатов зарубежных и отечественных исследований по выбору послеоперационного обезболивания у больных после кардиохирургических вмешательств и определение перспектив дальнейшего изучения этого направления.

## Методологические подходы

В текущий обзор отбирали отечественные и зарубежные статьи (оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализ), затрагивающие патогенетические, клинико-фармакологические и диагностические аспекты послеоперационного обезболивания у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства. Поиск литературы осуществлялся с помощью медицинских компьютерных баз данных: EMBASE, MEDLINE, eLIBRARY. В обзор включали исследования с оценкой эффективности и безопасности терапии послеоперационной боли препаратами различных фармакологических групп и их комбинациями, исследования с оценкой диагностической эффективности методик и шкал для оценки послеоперационного обезболивания у больных хирургического профиля, работы с оценкой влияния фармакогенетических факторов на эффективность и безопасность обезболивания. В обзор также включались работы, отражающие общепринятые и современные представления о механизмах развития послеоперационного БС.

Поиск научной литературы осуществлялся по следующим ключевым словам: кардиохирургия, послеоперационное обезболивание, фармакогенетика, cardiac surgery, postoperative pain management, pharmacogenetics.

## Результаты

Для обзора были отобраны 34 научные работы. В соответствии с вышеуказанными критериями

поиска в анализ были включены 25 исследований, посвященных фармакотерапии послеоперационной боли и фармакогенетическим аспектам применения обезболивающих препаратов, 7 исследований, затрагивающих диагностические аспекты обезболивания, и 2 работы, посвященные патофизиологическим механизмам БС. В обзор включены результаты крупных метаанализов и небольших ретроспективных исследований.

#### **Механизмы развития послеоперационного БС**

Острый послеоперационный БС представляет собой сложную нейрофизиологическую реакцию, в которой задействованы различные структуры периферической и центральной нервной системы (ЦНС), возникающую в результате интраоперационной травматизации поверхностных и глубоких тканей в области вмешательства. Общеизвестно, что к ключевым медиаторам, обуславливающим формирование ноцицептивного ответа периферического звена нервной системы, относятся лейкотриены, простагландины, кинины и ряд других соединений. Вовлечение ЦНС по принципу центральной сенситизации обусловлено деполяризацией мембран нейронов задних рогов спинного мозга за счет реализации механизмов возбуждающей глутаматной нейротрансмиссии [7].

Хронизация послеоперационной боли является следствием дисфункции ноцицептивной системы. Одним из ключевых механизмов развития хронического БС является снижение порога возбудимости нейронов ЦНС. Кроме того, не исключается роль поврежденных нервных волокон, а также утрата ряда тормозных интернейронов задних рогов спинного мозга, что в совокупности приводит к упрощению передачи ноцицептивных сигналов [8].

#### **Принципы оценки адекватного послеоперационного обезболивания**

Неотъемлемым звеном адекватной послеоперационной анальгезии является оценка выраженности БС [9]. Сложность объективной оценки интенсивности БС очевидна, однако существующие шкалы и опросники позволяют определять адекватность анальгезии даже у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [10-12]. Согласно актуальным рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов по послеоперационному обезболиванию от 2019г, оценку интенсивности боли следует осуществлять не реже 4 раз в час на начальном этапе послеоперационного периода, а периодичность оценки в профильных хирургических отделениях должна составлять не <3 раз в день с помощью ВАШ или ЦРШ [13]. При этом максимально допустимая интенсивность боли по ЦРШ не должна превышать 3 баллов в покое и 4 баллов при движении и покашливании.

Стоит учитывать, что на результаты оценки БС после кардиохирургических вмешательств мо-

гут влиять различные факторы. Помимо индивидуального болевого порога, пола и генетических особенностей пациента, наличия сопутствующих заболеваний, комплаенса, типа наркоза, на результат выявленной интенсивности боли может влиять и пол оценивающего медицинского персонала. Так, в исследовании Meyer-Frießem CH, et al. (2019) было продемонстрировано, что пациенты после кардиохирургических вмешательств сообщали о менее высокой интенсивности боли медицинскому персоналу мужского пола — 3,4 балла и 2,4 балла по шкале ЦРШ, соответственно ( $p=0,000$ ) [14]. Интенсивность боли зависит как от локализации послеоперационной раны, так и от конкретного дня послеоперационного периода. По данным Rosa J, et al. (2017) наибольшая интенсивность болей в первые дни послеоперационного периода отмечается в области стернотомии, а на 4-6 сут. послеоперационного периода наибольшая интенсивность отмечается после сафенэктомии в области послеоперационной раны [15].

#### **Клинические рекомендации**

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии по периоперационному ведению пациентов кардиохирургического профиля, а также рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов по послеоперационному обезболиванию, внутривенное (в/в) введение опиоидных анальгетиков является “золотым стандартом” послеоперационного обезболивания в отделениях реанимации и интенсивной терапии [13, 16]. Применение парацетамола также является эффективным, безопасным и сопровождается снижением потребности в опиоидах [13, 16]. Допускается использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов без наличия противопоказаний и с низким риском острого почечного повреждения (диклофенак, кетопрофен, кеторолак, дескетопрофен и др.) за исключением группы ингибиторов циклооксигеназы-2 (целекоксиб, рофекоксиб) [13, 16]. Однако, с учетом эпидемиологических особенностей и распространенностью БС в послеоперационном периоде, поиск новых методик послеоперационного обезбоживания сохраняет свою актуальность.

На сегодняшний день мультимодальная анальгезия (ММА) является общепринятым стандартом послеоперационного обезбоживания, предусматривающим использование комбинации анальгетиков различных групп, а также методов их введения [13, 16]. Известно, что у пациентов после кардиохирургических операций применение ММА сопровождается более высокой эффективностью обезбоживания и меньшей частотой послеоперационных осложнений. По данным Rafiq S, et al. (2014) в исследуемой группе пациентов ( $n=90$ ) с применени-

ем ММА по сравнению с группой контроля ( $n=90$ ), в которой обезболивание осуществлялось с применением морфина, отмечалась меньшая частота инфаркта миокарда (1 и 2 эпизода, соответственно, инсульта (0 и 3 эпизода, соответственно), желудочно-кишечного кровотечения (0 и 1 эпизод, соответственно), а также более низкая летальность (1 и 2 исхода, соответственно) [17].

### Опиоидные анальгетики

Несмотря на эффективность и предпочтительный вариант анальгезии в/в опиоидами (промедол, морфин, трамадол) согласно актуальным клиническим рекомендациям, использование этой группы препаратов, по-прежнему, сопряжено с рядом побочных эффектов, что может ограничивать их применение в клинической практике. Концепция опиоид-сберегающих технологий в виде комбинации с другими анальгетиками в настоящее время является приоритетной ввиду риска общеизвестных опиоид-индуцированных побочных эффектов.

Как известно, опиоидные анальгетики увеличивают активность тормозных нейронов в стволе головного мозга, что может приводить к угнетению дыхания. Обезболивание пациентов с использованием опиоидных анальгетиков должно сопровождаться тщательным мониторингом функции дыхания. По данным Lee LA, et al. (2015) 97% летальных исходов, вызванных опиоид-индуцированным угнетением дыхания, потенциально предотвратимы и являются следствием неадекватного мониторинга [18].

Одной из ключевых особенностей применения опиоидных анальгетиков является режим дозирования. По данным метаанализа Rong LQ, et al. (2019) выявлено, что при использовании низких доз короткодействующих и длительнодействующих опиоидов (морфина  $<2$  мг/кг, фентанила  $<20$  мкг/кг и ремифентанила  $<1,7$  мг/кг), длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре не отличается от длительности при использовании высоких доз, составляет  $-0,02$  (95% доверительный интервал (ДИ):  $-0,15-0,11$ ) ( $p=0,74$ ) и является предпочтительным у пациентов после кардиохирургических вмешательств [19].

Стоит отметить, что зарубежный опыт применения опиоидов в амбулаторном звене, также указывает на необходимость минимизации их применения. В американском исследовании Brown CR, et al. (2020) продемонстрировано, что у 10,2% пациентов отмечается последующий прием опиоидных анальгетиков в течение 3 мес. после аортокоронарного шунтирования, а у 8,1% после протезирования клапанов сердца ( $p=0,01$ ). При этом в случае, если пациентам при выписке из стационара назначались пероральные опиоиды в дозе, эквивалентной 300 мг морфина, риск повторного приема опиоидов был значительно выше, чем при назначении более низких доз [20].

Известно, что индивидуальные особенности фармакодинамики и фармакокинетики опиоидных анальгетиков могут быть обусловлены наличием генетических полиморфизмов. Так, согласно Kirchheiner J, et al. (2008), у пациентов с полиморфизмом гена печеночного изофермента CYP2D6 — ультрабыстрых метаболизаторов, по сравнению с нормальными метаболизаторами, отмечалось повышение плазменной концентрации активных метаболитов трамадола —  $65 \pm 17$  vs  $51 \pm 12$  мг/л, соответственно ( $p=0,005$ ). Почти у половины (46%) пациентов — ультрабыстрых метаболизаторов — отмечалось появление тошноты, по сравнению с 9% в группе нормальных метаболизаторов [21]. Кроме того, в исследовании Chou WY, et al. (2006) продемонстрировано, что полиморфизм гена  $\mu$ -опиоидного рецептора (A118G) также вовлечен в формирование ответа на анальгезию морфином. Действительно у гомозигот G118 с генотипом GG потребность в обезболивании морфином оказалась выше, чем у гетерозигот AG и гомозигот AA —  $40,4 \pm 22,0$ ,  $25,6 \pm 11,7$  и  $25,3 \pm 15,5$  мг, соответственно ( $p=0,03$ ) [22].

Вышеперечисленные особенности безопасности применения опиоидов, безусловно, свидетельствуют о необходимости тщательного наблюдения пациентов при назначении наркотических анальгетиков.

### Парацетамол

Обезболивающий эффект парацетамола (ацетаминофена), обусловленный ингибированием циклооксигеназы-3 и подавлением образования провоспалительных цитокинов, позволяет применять его с целью послеоперационного обезболивания, в т.ч. у детей [23].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании выявлено, что применение парацетамола в максимальной дозе 4 г/сут. в комбинации с опиоидными анальгетиками сопровождается снижением интенсивности БС у больных после кардиохирургических вмешательств на 0,9 баллов по ЦРШ ( $p<0,01$ ) [24]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Subramaniam B, et al. (2019) продемонстрировали, что после кардиохирургических вмешательств комбинация парацетамола в дозе 4 г/сут. в/в с наркотическими анальгетиками уменьшает частоту развития послеоперационного делирия — 10% в группе парацетамола vs 28% в группе плацебо ( $p<0,01$ ) [25]. В исследовании Allen KB, et al. (2018) отмечено, что в/в применение ацетаминофена в комбинации с наркотическими анальгетиками также снижало потребность в опиоидах и длительность пребывания в стационаре при транскатетерном протезировании аортального клапана — 5 vs 7 сут., соответственно ( $p=0,007$ ) [26]. Кроме того, по данным Almoghrabi OA, et al. (2020) у больных после кардио-



хирургических вмешательств применение парацетамола в дозе 4–8 г/сут. в/в в комбинации с в/в опиоидами снижало частоту послеоперационной фибрилляции предсердий (7 vs 24,6%,  $p=0,009$ ), тошноты и рвоты (8,9 vs 32,3%,  $p=0,002$ ) [27]. Парацетамол также остается одним из анальгетиков “выбора” для послеоперационного обезбоживания в кардиохирургии у детей. Согласно исследованию Van Driest SL, et al. (2018) острое почечное повреждение у детей после кардиохирургических вмешательств наблюдалось реже при применении более высоких доз парацетамола в раннем послеоперационном периоде — 78 vs 47 мг/кг, соответственно ( $p<0,01$ ) [28].

Стоит отметить, что эффективность обезбоживания парацетамолом также зависит от наличия полиморфизмов ряда генов. По данным рандомизированного контролируемого исследования Pickering G, et al. (2020) отмечено, что наличие полиморфизмов гена ванилоидных рецепторов (*TPRV1*), а также генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме парацетамола — глюкуронилтрансферазы (*UGT*) и сульфотрансферазы (*SULT1A1*), влияет на эффективность обезбоживания парацетамолом. У 17 здоровых добровольцев с генотипами *TPRV1* GG ( $p=0,049$ ), *UGT* 2B15 с наличием аллеля G ( $p=0,048$ ) и *SULT1A1* с наличием аллеля A ( $p=0,04$ ) отмечалось снижение болевого порога ( $-309\pm 281$  кПа/мин) при обезбоживании парацетамолом в тесте с алгезиметром Вон Фрея [29].

## НПВП

НПВП, механизм которых связан с ингибированием циклооксигеназы, по-прежнему являются одними из ключевых препаратов для послеоперационного обезбоживания в кардиохирургии ввиду их доступности, эффективности, безопасности и удобства применения [16].

По данным метаанализа Bainbridge D, et al. (2006), включившем 1065 пациентов, анальгезия НПВП сопровождается снижением интенсивности БС в среднем на 0,91 балла по шкале ВАШ (95% ДИ: -1,48-0,34), а также снижает потребность больных кардиохирургического профиля в наркотических анальгетиках в среднем на 7,67 мг эквивалентной дозы морфина (95% ДИ: -8,97-6,38) [30]. Согласно Engoren MC, et al. (2007), у пациентов после аортокоронарного шунтирования, обезбоживание которых осуществлялось с помощью кеторолака, отмечалось снижение послеоперационной летальности до 1% по сравнению с 5% в контрольной группе ( $p=0,01$ ) [31].

Стоит отметить, что обезболивающий эффект НПВП является дозозависимым. По данным Eljezi V, et al. (2017) применение кетопрофена только в больших дозах (0,5 мг/кг в/в 4 раза/сут.) достоверно снижало интенсивность БС у пациентов после кардиохирургических вмешательств ( $p<0,0001$ ). При этом

более низкие дозы кетопрофена интенсивности боли не снижали [32].

Альтернативные пути введения НПВП также описаны в зарубежной литературе. В исследовании Dhawan N, et al. (2009) применение ректальных суппозиториев в дозе 100 мг/сут. уменьшало интенсивность БС на 15 мм по шкале ВАШ в первые 12 ч после экстубации, а также снижало потребность у больных после аортокоронарного шунтирования в дозе трамадола —  $92,5\pm 33,5$  vs  $157,5\pm 63,4$  мг/сут. ( $p=0,002$ ) [33].

Особый интерес представляет исследование Sevuk U, et al. (2015), в котором было продемонстрировано влияние послеоперационного обезбоживания диклофенаком на развитие постперикардотомного синдрома. В исследуемой группе ( $n=100$ ) после кардиохирургических вмешательств пациенты получали диклофенак в дозе 50 мг перорально 3 раза/сут. с первого дня послеоперационного периода до выписки из стационара. У больных, анальгезия которых осуществлялась с помощью диклофенака, частота постперикардотомного синдрома была ниже по сравнению с группой контроля — 20 и 43%, соответственно ( $p<0,001$ ), а ниже была и частота перикардального выпота — 15 и 30%, соответственно ( $p=0,01$ ) [34].

Несмотря на возрастные ограничения применения НПВП, эффективность и безопасность этой группы препаратов продемонстрирована в зарубежных источниках и у детей. По данным Savva DA, et al. (2019) при анальгезии кеторолаком у детей после кардиохирургических вмешательств в возрасте от 1 мес. до 18 лет отмечалось статистически значимое снижение интенсивности БС по шкале FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability — лицо, ноги, активность, крик, утешительность) (0–2 балла,  $p=0,003$ ) в течение первых 24 ч послеоперационного периода, а также снижение потребности в морфине ( $p<0,001$ ) [35].

Метаболизм ряда НПВП зависит от генетических особенностей, что также может влиять на эффективность послеоперационного обезбоживания. По данным Calvo AM, et al. (2017), у медленных метаболизаторов с генетическим полиморфизмом *CYP2C8\*3* и *CYP2C9\*1/\*3* и *3/\*3* отмечалась меньшая потребность в пироксикаме после хирургических вмешательств [36].

## Противосудорожные препараты

В настоящее время антиконвульсанты для обезбоживания в послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля применяются сравнительно редко, однако по-прежнему о них упоминается в актуальных клинических рекомендациях [16]. По данным Anwar S, et al. (2019) послеоперационное обезбоживание прегабалином в дозе 150 мг 2 раза/сут. в течение 2-х нед. послеоперационного периода в режиме монотерапии и в комбинации

с кетаминотом приводило к снижению интенсивности БС у пациентов через 3 и 6 мес. после кардиохирургических вмешательств по сравнению с группой контроля, в которой проводилось обезболивание парацетамолом. Так, БС через 3 мес. после оперативного вмешательства сохранялся у 6% пациентов в группе прегабалина, у 2% пациентов в группе с назначением комбинации прегабалина и кетамина по сравнению с группой контроля — 34% ( $p < 0,0001$ ). А через 6 мес. после операции частота БС составила 6, 0 и 28% в группах прегабалина, комбинации прегабалина и кетамина и в группе контроля, соответственно ( $p < 0,0001$ ) [37].

В исследовании Rarichuk IL, et al. (2010) было показано, что применение антиконвульсантов для послеоперационного обезболивания неэффективно. Премедикация и послеоперационное обезболивание габапентином в дозе 1200 мг/сут. в течение первых сут. послеоперационного периода по сравнению с плацебо не приводили к снижению интенсивности БС — 5 и 5 баллов по шкале ВАШ, соответственно ( $p = 0,51$ ) и не уменьшали потребности в фентаниле по сравнению с плацебо у пациентов после кардиохирургических вмешательств [38]. Таким образом, эффективность и безопасность антиконвульсантов для послеоперационного обезболивания у больных после кардиохирургических вмешательств напрямую зависит от конкретного класса антиконвульсанта, дозы, наличия нейропатического компонента боли и может применяться у ограниченной когорты больных в рамках ММА.

### Регионарная анальгезия

Среди методов регионарной анальгезии на сегодняшний день в кардиохирургии рекомендовано применение эпидуральной анальгезии и паравerteбральных блокад с местными анестетиками, механизм действия которых основан на блокаде натриевых каналов и препятствии генерации потенциала действия нейрональных клеток.

В систематическом обзоре Yeung JH, et al. (2016), включившем 14 исследований и 698 пациентов, было продемонстрировано, что эпидуральная анальгезия и паравerteбральные блокады уменьшают интенсивность БС после торакотомных оперативных вмешательств и редко сопровождаются выраженными побочными эффектами. При этом достоверных различий между частотой развития гипотензии, тошноты, рвоты, кожного зуда, задержки мочи, а также смертностью в течение 30 сут. после операции и длительностью пребывания в стационаре между двумя методиками не обнаружено [39].

По данным метаанализа Landoni G, et al. (2015) послеоперационное обезболивание с использованием эпидуральной анальгезии уменьшает смертность от различных причин, которая составляет 1,9% по сравнению с 3,3% в группе контроля

( $p = 0,003$ ), и сопряжено с редкой частотой развития эпидуральной гематомы — 1:3552 у больных после кардиохирургических вмешательств [40].

### Заключение

Современные принципы послеоперационного обезболивания в кардиохирургии основаны на применении анальгетиков различных групп с целью минимизации назначения опиоидов, которые по-прежнему являются наиболее эффективным и безопасным методом обезболивания, наряду с парацетамолом. Применение НПВП, антиконвульсантов и местных анестетиков также является эффективным и безопасным, активно изучается в зарубежной литературе, но их клиническое применение чаще рассматривается в контексте ММА. Мульти-модальный подход к послеоперационному обезболиванию в кардиохирургии обеспечивает снижение риска послеоперационных осложнений, сокращение длительности пребывания в стационаре и хронизации болевых ощущений. По результатам представленного обзора выявлено, что эффективность послеоперационной анальгезии зависит как от метода обезболивания, выбора комбинации лекарственных препаратов, генетических особенностей пациента, так и от регулярности оценки интенсивности боли при оказании стационарной помощи.

Выбор конкретного метода послеоперационного обезболивания требует персонализированного подхода с учетом как технических особенностей оперативного вмешательства, так и индивидуальных особенностей пациента. По результатам проведенного анализа зарубежных и отечественных научных работ исследований, посвященных фармакогенетическим аспектам послеоперационного обезболивания в кардиохирургии, не обнаружено, что требует детального изучения этого направления. С учетом ограниченного терапевтического диапазона опиоидных анальгетиков и риска угнетения дыхательного центра необходимо проведение исследований, посвященных клинико-фармакологическим аспектам их применения для послеоперационного обезболивания в кардиохирургии, с оценкой взаимосвязи с генетическими особенностями пациентов и особенностями фармакокинетики этой группы препаратов. Также необходимо проведение исследований, посвященных фармакогенетическим аспектам эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания НПВП у больных с риском острого почечного повреждения.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации, номер НШ-2698.2020.7, тема “Фармакогенетический подход к персонализации послеоперационного обезболивания”.

## Литература/References

- Dolin S, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002;89(3):409-23. doi:10.1093/bja/89.3.409.
- Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalized adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2016;25(5-6):583-98. doi:10.1111/jocn.13094.
- Choinière M, Watt-Watson J, Victor JC, et al. Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study. *CMAJ.* 2014;186(7):213-23. doi:10.1503/cmaj.131012.
- Guimarães-Pereira L, Reis P, Abelha F, et al. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain.* 2017;158(10):1869-85. doi:10.1097/j.pain.0000000000000997.
- Lauridsen MH, Kristensen AD, Hjortdal VE, et al. Chronic pain in children after cardiac surgery via sternotomy. *Cardiol Young.* 2014;24(5):893-9. doi:10.1017/S104795111300139X.
- Gjeilo KH, Stenseth R, Wahba A, et al. Chronic postsurgical pain in patients 5 years after cardiac surgery: A prospective cohort study. *Eur J Pain.* 2017;21(3):425-33. doi: 10.1002/ejp.918.
- Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North Am.* 2005;23(1):1-20. doi:10.1016/j.atc.2004.11.009.
- Ovechkin AM. Chronic postoperative pain syndrome — “a pitfall” of modern surgery. Regional anesthesia and acute pain management. 2016;10(1):5-18. (In Russ) Овечкин А.М. Хронический послеоперационный болевой синдром — подводный камень современной хирургии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2016;10(1):5-18. doi:10.18821/19936508-2016-10-1-5-18.
- Chapman CR, Donaldson GW, Davis JJ, et al. Improving individual measurement of postoperative pain: the pain trajectory. *J Pain.* 2011;12(2):257-62. doi:10.1016/j.jpain.2010.08.005.
- Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain.* 2003;4(7):407-14. doi:10.1016/s1526-5900(03)00716-8.
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073-93. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263-306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
- Ovechkin AM, Bayalieva AZ, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. *Annals of critical care.* 2019;4:9-33. (In Russ). Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;4:9-33. doi:10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
- Meyer-Frießem CH, Szalaty P, Zahn PK, et al. A prospective study of patients' pain intensity after cardiac surgery and a qualitative review: effects of examiners' gender on patient reporting. *Scand J Pain.* 2019;28;19(1):39-51. doi:10.1515/sjpain-2018-0111.
- Roca J, Valero R, Gomar C. Pain locations in the postoperative period after cardiac surgery: Chronology of pain and response to treatment. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2017;64(7):391-400. doi:10.1016/j.redar.2017.01.002.
- Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):5-33. doi:10.1093/ejcts/ezx314.
- Rafiq S, Steinbrüchel DA, Wanscher MJ, et al. Multimodal analgesia versus traditional opiate based analgesia after cardiac surgery, a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg.* 2014;20;9:52. doi:10.1186/1749-8090-9-52.
- Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression a closed claims analysis. *Anesthesiology.* 2015;122(3):659-65. doi:10.1097/ALN.0000000000000564.
- Rong LQ, Kamel MK, Rahouma M, et al. High-dose versus low-dose opioid anesthesia in adult cardiac surgery: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2019;57:57-62. doi:10.1016/j.jclinane.2019.03.009.
- Brown CR, Chen Z, Khurshan F, et al. Development of Persistent Opioid Use After Cardiac Surgery. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):889-96. doi:10.1001/jamacardio.2020.1445.
- Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, et al. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(1):78-83. doi:10.1097/JCP.0b013e318160f827.
- Chou WY, Yang LC, Lu HF, et al. Association of  $\mu$ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(7):787-92. doi:10.1111/j.1399-6576.2006.01058.x.
- Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;72(2):85-7. doi:10.1016/j.plefa.2004.10.005.
- Mamoun NF, Lin P, Zimmerman NM, et al. Intravenous acetaminophen analgesia after cardiac surgery: A randomized, blinded, controlled superiority trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(3):881-9.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.04.078.
- Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(7):686-96. doi:10.1001/jama.2019.0234.
- Allen KB, Borkon A, Cohen DJ, et al. Intravenous Acetaminophen Improves Outcomes After Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Innovations (Phila).* 2018;13(4):287-91. doi:10.1097/IMI.0000000000000513.
- Almoghrabi OA, Brungardt JG, Helmer SD, et al. Efficacy of Intravenous Acetaminophen as Adjunct Post-Operative Analgesic in Cardiac Surgery: A Retrospective Study. *Kans J Med.* 2020;25;13:143-6. doi:10.17161/kjm.v13i.
- Van Driest SL, Jooste EH, Shi Y, et al. Association Between Early Postoperative Acetaminophen Exposure and Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):655-63. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0614.
- Pickering G, Creveaux I, Macian N, et al. Paracetamol and pain modulation by TRPV1, UGT2B15, SULT1A1 genotypes: a randomized clinical trial in healthy volunteers. *Pain Med.* 2020;21(4):661-9. doi:10.1093/pm/pnz03.
- Bainbridge D, Cheng DC, Martin JE, et al. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. *Can J Anaesth.* 2006;53(1):46-59. doi:10.1007/BF03021527.
- Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Postoperative analgesia with ketorolac is associated with decreased mortality

- after isolated coronary artery bypass graft surgery in patients already receiving aspirin: a propensity-matched study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21:820-6. doi:10.1053/j.jvca.2007.01.024.
32. Eljezi V, Biboulet C, Boby H, et al. The Dose-Dependent Effects of Ketoprofen on Dynamic Pain after Open Heart Surgery. *Pain Physician.* 2017; 20(6):509-20.
33. Dhawan N, Das S, Kiran U, et al. Effect of rectal diclofenac in reducing postoperative pain and rescue analgesia requirement after cardiac surgery. *Pain Pract.* 2009;9(5):385-93. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00299.x.
34. Sevuk U, Baysal E, Altindag R, et al. Role of diclofenac in the prevention of postpericardiotomy syndrome after cardiac surgery. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;30(11):373-8. doi:10.2147/VHRM.S85534.
35. Savva DA, Kishk OA, Morgan JA, et al. Post-operative non-steroidal anti-inflammatory drug use for pain in infant and paediatric cardiac surgery patients. *Cardiol Young.* 2019;29(12):1440-4. doi:10.1017/S1047951119002312.
36. Calvo AM, Zupelari-Gonçalves P, Dionisio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8\*3 and CYP2C9. *J Pain Res.* 2017 Jul 6;10:1581-89. doi:10.2147/JPR.S138147.
37. Anwar S, Cooper J, Rahman J, et al. Prolonged Perioperative Use of Pregabalin and Ketamine to Prevent Persistent Pain after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2019;131(1):119-31. doi:10.1097/ALN.0000000000002751.
38. Rapchuk IL, O'Connell L, Liessmann CD, et al. Effect of gabapentin on pain after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38(3):445-51. doi:10.1177/0310057X1003800306.
39. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, et al. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;21;2(2):CD009121. doi:10.1002/14651858.CD009121.pub2.
40. Landoni G, Isella F, Greco M, et al. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015;115(1):25-32. doi:10.1093/bja/aev201.