



# Влияние гипнотических компонентов анестезии на частоту развития послеоперационной тошноты и рвоты в онкохирургии

Д.С. Баскаков, В.Э. Хороненко

Адрес для переписки: Данил Сергеевич Баскаков, danil\_bask@mail.ru

**Цель:** провести сравнительную оценку влияния севофлурана и пропофола как компонентов общей анестезии на риск развития послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) у онкогинекологического контингента больных.

**Материал и методы.** 100 пациенток онкогинекологического профиля перенесли оперативные вмешательства по поводу злокачественных новообразований женской половой сферы второй-третьей стадии. В зависимости от используемой схемы анестезии пациентки были рандомизированы на две группы по 50 человек. В группе С индукция выполнялась внутривенным введением пропофола 2 мг/кг и фентанила  $0,02 \pm 0,003$  мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией севофлурана с уровнем минимальной альвеолярной концентрации 0,8 на фоне искусственной вентиляции легких газовой смесью  $O_2:N_2O = 1:2$  и болюсным введением фентанила 0,05–0,1 мг (средние дозы поддержания анестезии  $0,0032 \pm 0,00079$  мг/кг/ч). В группе П индукция анестезии проводилась мидазоламом  $0,09 \pm 0,03$  мг/кг, пропофолом  $0,56 \pm 0,31$  мг/кг и фентанилом  $0,02 \pm 0,003$  мг/кг. Поддержание анестезии выполнялось искусственной вентиляцией легких газовой смесью  $O_2:N_2O = 1:2$ , болюсным введением фентанила 0,05–0,1 мг (средние дозы поддержания анестезии  $0,035 \pm 0,0009$  мг/кг/ч) и непрерывной инфузией пропофола  $1,8 \pm 0,7$  мг/кг/ч. Миоплегия в обеих группах осуществлялась рокурония бромидом. Эпизоды ПОТР фиксировались в течение 24 часов после операции.

**Результаты.** ПОТР в группе С развилась у 25 (50%) пациенток. В группе П только 15 (30%) пациенток страдали ПОТР, что достоверно отличалось от группы С ( $p = 0,04$ ). Интенсивность ПОТР была сопоставима в обеих группах. В группе С на каждую пациентку с ПОТР пришлось 2,6 эпизода рвоты или позывов на рвоту, в группе П – 2,93 эпизода ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Использование пропофола в качестве основного гипнотического компонента анестезии способствует значимому снижению частоты ПОТР у пациенток высокого риска, но не влияет на интенсивность осложнения.

**Ключевые слова:** онкогинекология, послеоперационная тошнота и рвота, антиэметики, пропофол, севофлуран



## Введение

Проблема послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), несмотря на множество исследований, посвященных этой теме, актуальна по сей день [1–3]. Особое значение проблема ПОТР приобретает в гинекологической практике, где вероятность развития этих нежелательных явлений очень велика и составляет от 27 до 70% [4, 5]. Столь высокие цифры обусловлены частым сочетанием достоверных факторов риска ПОТР, к которым относятся женский пол, некурящий статус, морская болезнь в анамнезе, периоперационное использование опиоидных анальгетиков [6]. Не существует идеального антиэметика, профилактическое применение которого решало бы проблему ПОТР, так же как не существует идеального метода анестезии и послеоперационной анальгезии для пациентов с высоким риском ПОТР [1, 3, 7–10]. В настоящее время ингаляционные анестетики (севофлуран, изофлуран и десфлуран) прочно заняли позиции в анестезиологической практике благодаря наличию несомненных преимуществ. В частности способность к preconditionированию миокарда делает севофлуран препаратом выбора у пациентов с ишемической болезнью сердца и скемпрометированной сердечно-сосудистой системой [11]. Кроме того, газообразные анестетики потенцируют эффект мышечных релаксантов, что позволяет существенно снизить их дозы и способствует ранней посленаркозной реабилитации больных [12].

## Цель исследования

Оценить влияние севофлурана и пропофола в условиях общей анестезии на частоту развития ПОТР у онкогинекологического контингента больных.

## Материал и методы

В исследование включено 100 пациенток в возрасте от 20 до 79 лет (средний возраст  $46,7 \pm 12,3$  года), которым выполнялись расширенные оперативные вмешательства по поводу злокачественных новообразований женской половой

сферы второй-третьей стадии. Большинство пациенток имели физический статус I–II по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists – ASA). Риск развития ПОТР обуславливался следующими факторами: в послеоперационном периоде с целью обезболивания все пациентки принимали опиоидные анальгетики, 74 женщины не курили, 28 в анамнезе страдали морской болезнью. Накануне операции в 22:00 пациентки получили стандартную премедикацию: диазепам  $0,15 \pm 0,03$  мг/кг внутримышечно. За два часа до хирургического вмешательства им вводился диазепам  $0,15 \pm 0,03$  мг/кг и клемастин  $0,03 \pm 0,05$  мг/кг внутримышечно, за 40 минут – диазепам  $0,15 \pm 0,03$  мг/кг внутримышечно и атропин  $0,01$  мг/кг подкожно. На этапе индукции все пациентки получали стандартную профилактику ПОТР: ондансетрон 8 мг и дексаметазон 8 мг внутривенно. Далее в зависимости от используемого анестетика женщины были рандомизированы на две группы: в группе С ( $n = 50$ , средний возраст  $42,3 \pm 12,2$  года, средняя продолжительность операции  $3,1 \pm 0,9$  часа, средний объем кровопотери  $13,9 \pm 11,8$  мл/кг) индукция выполнялась внутривенным введением пропофола 2 мг/кг и фентанила  $0,02 \pm 0,003$  мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией севофлурана с уровнем минимальной альвеолярной концентрации 0,8 на фоне искусственной вентиляции легких газовой смесью  $O_2:N_2O = 1:2$  и болюсным введением фентанила 0,05–0,1 мг. Нейромышечная блокада поддерживалась болюсным введением рокурония бромидом 0,6 мг/кг. В группе II ( $n = 50$ , средний возраст  $46,7 \pm 12,4$  года, средняя продолжительность операции  $3,2 \pm 0,9$  часа, средний объем кровопотери  $14,2 \pm 15,9$  мл/кг) индукция анестезии проводилась мидазоламом  $0,09 \pm 0,03$  мг/кг, пропофолом  $0,56 \pm 0,31$  мг/кг и фентанилом  $0,02 \pm 0,003$  мг/кг. Миорелаксация обеспечивалась рокурония бромидом

0,6 мг/кг, поддержание анестезии выполнялось искусственной вентиляцией легких газовой смесью  $O_2:N_2O = 1:2$ , болюсным введением фентанила 0,05–0,1 мг и непрерывной инфузией пропофола  $1,8 \pm 0,7$  мг/кг/ч.

Экстубация пациенток обеих групп производилась в операционной по окончании хирургического вмешательства.

В послеоперационном периоде обезболивание осуществлялось по разработанному в институте методикам с превентивным использованием нестероидных противовоспалительных средств, ацетаминофена и раствора тримеперидина (промедол 2%), который вводили при прорывах боли по требованию пациенток под контролем врача.

После интубации трахеи всем больным устанавливали назоглоточный зонд, удаление которого, согласно принятой в институте практике, осуществляли не ранее вторых суток послеоперационного периода.

Интраоперационно осуществлялся стандартный мониторинг показателей гемодинамики (артериального давления, Ps, SaO<sub>2</sub>, электрокардиограммы), уровня анестезии (AIP), нейромышечной проводимости (TOF watch).

В течение первых 24 часов послеоперационного периода фиксировались инциденты ПОТР. Единичным инцидентом ПОТР считали развитие у пациентки одного или нескольких из перечисленных состояний: позыв на рвоту, факт рвоты, клинически значимая тошнота, самостоятельное требование лекарства от тошноты. Более пяти из вышеперечисленных состояний за сутки расценивали как тяжелый случай ПОТР.

Для объективизации клинической значимости тошноты использовалась 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [13]. Пациенткам предлагалось оценить интенсивность тошноты, выставив специальный бегунок в определенной точке шкалы. Расстоянию в мм от начала шкалы соответствовала интенсивность тошноты в баллах, крайние точки шкалы были определены как «нет



тошноты» и «настолько сильно тошнит, насколько это возможно себе представить». Клинически значимой считали тошноту интенсивностью выше среднего, что соответствовало 60 баллам по ВАШ [14]. Интенсивность рвоты оценивали путем подсчета эпизодов факта рвоты у пациенток за сутки. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома также оценивалась по ВАШ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 for Windows. Достоверность разницы относительных величин оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат), достоверность отличий среди абсолютных величин определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Разницу величин признавали достоверной при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В группе С на фоне ингаляционной общей анестезии ПОТР развилась у 25 из 50 пациенток, то есть в 50% случаев. Из 25 пациенток, страдавших ПОТР, интенсивность тошноты выше 60 баллов была у пяти, нетяжелые случаи рвоты (позывы на рвоту) отмечали 16 женщин (28 эпизодов), тяжелая ПОТР развилась у четырех пациенток (37 эпизодов). Таким образом, в группе С имели место 65 эпизодов ПОТР. На одну пациентку, страдающую ПОТР, пришлось 2,6 эпизода рвоты или позывов на рвоту.

В группе С средние дозы для поддержания анестезии составили: фентанил  $0,0032 \pm 0,00079$  мг/кг/ч, рокуроний бромид  $0,26 \pm 0,07$  мг/кг/ч.

Интенсивность послеоперационного болевого синдрома в первые сутки после операции оценивалась в  $25,1 \pm 29,6$  балла, потребность в опиоидных анальгетиках в раннем послеоперационном периоде (тримеперидин 2%) составила  $0,63 \pm 0,17$  мг/кг/сут.

В группе П ПОТР возникла у 15 из 50 пациенток, что составило 30% и оказалось достоверно ниже ( $p = 0,04$ ), чем в группе с севофлураном (50%). Интенсивность тошноты выше 60 баллов по ВАШ была отмечена у трех пациенток, нетяжелые случаи рвоты (или позывы

на рвоту) возникли у 10 пациенток (всего 19 эпизодов), тяжелые случаи ПОТР развились у двух пациенток (всего 25 эпизодов). Таким образом, в группе пропофола зарегистрировано суммарно 44 эпизода рвоты или позывов на рвоту, то есть среди пациенток с ПОТР на каждую приходилось в среднем 2,93 эпизода. Сравнительный анализ интенсивности ПОТР показал, что она не отличалась достоверно между двумя группами ( $p > 0,05$ ).

В группе П средние дозы фентанила для поддержания анестезии не отличались достоверно от группы С и составили  $0,035 \pm 0,0009$  мг/кг/ч ( $p > 0,05$ ). Однако средние дозы рокурония бромид для поддержания нейромышечного блока были несколько выше по сравнению с группой С –  $0,29 \pm 0,08$  мг/кг/ч ( $p = 0,37$ ), что соответствует современным литературным данным.

Интенсивность послеоперационного болевого синдрома в группе П не отличалась от таковой в группе С и составила  $27,2 \pm 28,4$  балла ( $p > 0,05$ ), потребность в опиоидных анальгетиках также была сопоставима (тримеперидин  $2\% - 0,59 \pm 0,22$  мг/кг/сут) ( $p > 0,05$ ).

Во время исследования не возникло ни одного критического инцидента. Параметры гемодинамики оставались в пределах нормы.

### Обсуждение результатов исследования

Одним из факторов риска развития ПОТР принято считать использование опиоидных анальгетиков [2, 3, 6]. В представленном исследовании потребность в опиоидных анальгетиках в группах значимо не отличалась, но пациентки на фоне использования пропофола страдали ПОТР достоверно реже, нежели на фоне применения севофлурана (30 и 50% соответственно). Интенсивность ПОТР в группах была сопоставима, достоверных различий получено не было.

Согласно представленным результатам, использование пропофола способствует снижению частоты развития ПОТР, но не влияет на ее интенсивность, что не противоречит современным данным

мировой литературы. Показано, что пропофол обладает антиэметическим эффектом: способствует снижению частоты не только послеоперационной [3], но и индуцированной противоопухолевой химиотерапией [15] тошноты и рвоты. Исследования на животных показали, что механизм антиэметического действия пропофола связан с ингибированием выброса серотонина путем повышения активности гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Кроме того, возможно ГАМК-опосредованное воздействие на 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы *area postrema* (хеморецепторной триггерной зоны) [16]. На настоящий момент принято считать, что современные ингаляционные анестетики (севофлуран, десфлуран), несмотря на известные преимущества, собственной антиэметогенной активности не обладают. В этой связи, по мнению ряда исследователей, при вмешательствах с высоким риском развития ПОТР целесообразно отказаться от их применения в пользу внутривенного гипнотика пропофола [3, 6].

### Заключение

Профилактика ПОТР у пациентов с высоким риском развития данного осложнения должна базироваться не только на традиционном использовании антиэметиков, но и на ведении анестезии с антиэметогенными позициями. Последнее подразумевает применение анестетиков с потенциальными антиэметогенными свойствами. Согласно полученным нами данным, частота ПОТР на фоне ингаляционной анестезии, основным гипнотическим компонентом которой являлся севофлуран, составляла 50%. В то же время использование пропофола как основного гипнотического компонента способствовало снижению частоты осложнения до 30%, хотя и не оказало влияния на его интенсивность. Таким образом, при выборе оптимальной методики анестезии для пациента, входящего в группу высокого риска развития ПОТР, целесообразно отдать предпочтение внутривенной общей анестезии на основе пропофола. 🌐



## Литература

1. *Заболотских И.Б.* Послеоперационная тошнота и рвота: механизмы, факторы риска, прогноз и профилактика. М.: Практическая медицина, 2009.
2. *Мизиков В.М.* Послеоперационная тошнота и рвота: эпидемиология, причины, следствия, профилактика // Альманах МНОАР. 1999. № 1. С. 53–59.
3. *Gan T.J.* Risk factors for postoperative nausea and vomiting // *Anesth. Analg.* 2006. Vol. 102. № 6. P. 1884–1898.
4. *Fleming N.D., Havrilesky L.J., Valea F.A. et al.* Analgesic and antiemetic needs following minimally invasive vs open staging for endometrial cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 204. № 1. P. 1–6.
5. *Huh B.K., Jung S., White W., Jeon Y.* Anti-emetic effect of midazolam added to morphine patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy // *Anaesth. Intensive Care.* 2010. Vol. 38. № 3. P. 481–485.
6. *Apfel C.C., Läärä E., Koivuranta M. et al.* A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting // *Anesthesiology.* 1999. Vol. 91. № 3. P. 693–700.
7. *Liu S.S., Carpenter R.L., Neal J.M.* Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome // *Anesthesiology.* 1995. Vol. 82. № 6. P. 1474–1506.
8. *Callesen T., Schouenborg L., Nielsen D. et al.* Combined epidural-spinal opioid-free anaesthesia and analgesia for hysterectomy // *Br. J. Anaesth.* 1999. Vol. 82. № 6. P. 881–885.
9. *Марченков Ю.В., Рябчиков М.М., Шульгин М.А.* Сравнительная характеристика различных видов послеоперационной анальгезии у больных с онкологическими заболеваниями легких // *Общая реаниматология.* 2011. Т. 7. № 3. С. 32–37.
10. *Борисов Д.Б., Крылов О.В., Поскотинов И.Р. и др.* Выбор метода периоперационного обезболивания при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава // *Общая реаниматология.* 2010. Т. 6. № 1. С. 40–43.
11. *Гребенчиков О.А., Мурачев А.С., Левиков Д.И. и др.* Ингаляционная индукция на основе севофлурана у пожилых больных высокого риска в некардиальной хирургии // *Общая реаниматология.* 2011. № 3. С. 59–62.
12. *Lowry D.W., Mirakhur R.K., McCarthy G.J. et al.* Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia // *Anesth. Analg.* 1998. Vol. 87. № 4. P. 936–940.
13. *Wengritzky R., Mettho T., Myles P.S. et al.* Development and validation of postoperative nausea and vomiting intensity scale // *Br. J. Anaesth.* 2010. Vol. 104. № 2. P. 158–166.
14. *Meek R., Kelly A.M., Hu X.F.* Use of the visual analog scale to rate and monitor severity of nausea in the emergency department // *Acad. Emerg. Med.* 2009. Vol. 16. № 12. P. 1304–1310.
15. *Scher C.S., Amar D., McDowall R.H., Barst S.M.* Use of propofol for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis in oncology patients // *Can. J. Anaesth.* 1992. Vol. 39. № 2. P. 170–172.
16. *Cechetto D.F., Diab T., Gibson C.J., Gelb A.W.* The effects of propofol in the area postrema of rats // *Anesth. Analg.* 2001. Vol. 92. № 4. P. 934–942.

## Influence of Hypnotic Components of Anesthesia on Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting in Oncosurgery

D.S. Baskakov, V.E. Khoronenko

P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute

Contact person: Danil Sergeevich Baskakov, danil\_bask@mail.ru

**Objective.** To conduct a comparative evaluation of sevoflurane and propofol as components of general anesthesia influencing on risk of postoperative nausea and vomiting (PONV) developing in oncology patients.

**Material and methods.** There were examined 100 female oncology patients who underwent surgical interventions for malignant neoplasms of the female genitalia (stage 2–3). All patients were randomized into 2 groups (per 50 patients) depending on the anesthetic protocol applied. In control group anesthesia was induced by administering 2 mg/kg propofol and  $0.02 \pm 0.003$  mg/kg fentanyl. Anesthesia was maintained by inhaling sevoflurane with 0.8 minimum alveolar concentration during artificial pulmonary ventilation supplied with  $O_2:N_2O = 1:2$  gas mixture and bolus administration of  $0.05–0.1$  mg fentanyl (average the average dose of anesthesia maintenance:  $0.0032 \pm 0.00079$  mg/kg/hr). In main group, anesthesia was induced by using  $0.09 \pm 0.03$  mg/kg midazolam,  $0.56 \pm 0.31$  mg/kg propofol and  $0.02 \pm 0.003$  mg/kg fentanyl. Anesthesia was maintained by applying artificial pulmonary ventilation with gas mixture consisting of  $O_2:N_2O = 1:2$  mixture, bolus administration of  $0.05–0.1$  mg fentanyl (average the average dose of anesthesia maintenance:  $0.035 \pm 0.0009$  mg/kg/hr) and continuous infusion of  $1.8 \pm 0.7$  mg/kg/hr propofol. In both groups, myoplegia was reached by applying rocuronium bromide. Incidence of PONV was registered within 24 hrs after surgery.

**Results.** In control group PONV was observed in 25 (50%) patients, whereas in main group it was found only in 15 (30%) patients ( $p = 0.04$ ). In both groups intensity of PONV manifestations was comparable: in control vs. main group incidence of PONV per patient was 2.6 vs. 2.93 ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** Administration of propofol as the main hypnotic component of anesthetic protocol contributes to significant decrease of PONV incidence in female patients at high risk, but did not influence on intensity of this complication.

**Key words:** oncogynecology, postoperative nausea and vomiting, antiemetics, propofol, sevoflurane