

**ОБЗОР
REVIEW****СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА КОНСУМАЦИЯТА
НА МОРФИНОМИМЕТИЦИ СЛЕД ХИСТЕРЕКТОМИЯ***Георги Пенев^{1,2}**¹Клиника по анестезиология и интензивно лечение при Специализирана болница за активно лечение по акушерство и гинекология „Майчин дом“ ЕАД – София**²Медицински факултет, Медицински университет – София***CONTEMPORARY OPIOID-SPARING APPROACHES AFTER HYSTERECTOMY***Georgi Penev^{1,2}**¹Department of Anesthesiology and Intensive care,
University Hospital for Obstetrics and Gynecology “Maichin Dom”, Sofia**²Faculty of Medicine, Medical University–Sofia***РЕЗЮМЕ**

Хистеректомията е една от най-честите интервенции в оперативната гинекология. Начините за отстраняване на маточното тяло са най-разнообразни. Без значение на използваната хирургична техника, интервенцията причинява средна до силна следоперативна болкова симптоматика с висцерален и соматичен произход. Качественото обезболяване след хистеректомия е основна предпоставка за постигане на бърза реконвалесценция и дехоспитализация в условията на максимален психоемоционален комфорт. Добрата аналгезия свежда до минимум риска от проява на хронични персистиращи невропатични болкови синдроми. Морфиномиметиците са най-често употребяваните медикаменти за купиране на болката след хистеректомия. Те се произвеждат под формата на различни лекарствени средства, а начинът им на апликиране е разнообразен. Мощният им аналгетичен ефект, за съжаление, е придружен от редица нежелани реакции като гадене, повръщане, нарушения в съзнанието и други. Това налага търсенето на нови стратегии в следоперативното обезболяване, целящи да понижат употребата на морфиномиметици при купирането на острата следоперативна болка. Комбинираното приложение на различни по начин на действие и място на приложение обезболяващи средства и техники представлява основният съвременен подход за редуциране на консумацията на опиоиди. Настоящата статия прави кратък обзор на съвременните възможности за осъществяване на мултимодална аналгезия в непосредствения период след отстраняване на маточното тяло. Представени са основните групи обезболяващи медикаменти, техният аналгетичен потенциал, странични реакции и препоръчителни дозировки. Разгледани са техниките на регионално обезболяване, приложими при хистеректомия и локалните анестетици, необходими за тяхното осъществяване.

Ключови думи: отстраняване на матката, опиоид-редуциращи стратегии, мултимодална аналгезия

ABSTRACT

Hysterectomy is one of the most common interventions in the field of operative gynecology that can be done in various surgical ways. Regardless of the operative technique, the uterine ablation causes moderate to severe postoperative pain. The pain has both visceral and somatic origins. High-quality analgesia after hysterectomy is an important precondition for obtaining rapid convalescence and dehospitalization in the conditions of a psychoemotional comfort. Good analgesia decreases the risk of developing chronic neuropathic pain syndromes. Morphine mimetics are the most commonly used analgesics for obtaining a pain relief after hysterectomy. Their powerful analgesic effect, unfortunately, is related to a number of side effects such as nausea, vomiting, alteration of consciousness, and others. This evokes the research of new analgesic strategies in postoperative pain relief that are able to reduce the use of opioids for acute pain relief. The simultaneous use of different analgesic medicaments and techniques, with various modes of action and site of application, constitutes the modern approach in the aim of reducing opioid consumption. This article provides a brief overview of the modern possibilities for the implementation of multimodal analgesia in the postoperative period after hysterectomy. The main

groups of different analgesics, their potential, side effects and recommended dosages are discussed. We have made a brief presentation of the regional anesthesia techniques and local anesthetic agents that have a potential to provide pain relief after hysterectomy.

Keywords: hysterectomy, opioid consumption lowering strategies, multimodal analgesia

ВЪВЕДЕНИЕ

Хистеректомията (ХЕ) е една от най-честите интервенции в оперативната гинекология. Изразява се в оперативно отстраняване на матката със или без съседни анатомични структури като маточна шийка, аднекси, яйчници, оментум, лимфни възли и други (1). Основните индикации за извършването на хистеректомия са следните патологични състояния: маточна миома, аденомиоза, дисфункционални маточни кръвотечения, злокачествени заболявания, ендометриална хиперплазия, ендометриоза, пролапс на тазовите органи и други (2).

Основните типове хистеректомия, според оперативния подход, са абдоминална хистеректомия, лапароскопска хистеректомия и роботизирана хистеректомия. Съществуват още вагинална хистеректомия, лапароскопски асистирана вагинална и трансвагинална лапароскопска хистеректомия. Изборът на хирургична техника зависи от множество фактори и условия (3). Абдоминалната хистеректомия се извършва посредством лапаротомия. Срезът на коремната стена може да бъде напречен по Pfannestiel или вертикален по срединната абдоминална линия. При лапароскопската хистеректомия матката се отстранява посредством инструменти и оптична система, които проникват през четири малки отвора на коремната стена в абдоминалното пространство. Оптичното увеличение представя в детайли анатомията, кръвоносните съдове и аваскуларните пространства, като създава предпоставка за добри оперативни резултати (4). Роботизираната хистеректомия е метод на оперативно отстраняване на матката посредством високотехнологична роботизирана система Da Vinci Surgical System®. При този оперативен подход операторът няма пряк контакт с пациентката. След свързването на „робота“ с болната контролът се извършва чрез специални ръкохватки от конзола. Триизмерна камера предава изображение на оперативното поле с висока резолюция и възможност за десетократно увеличение на стереоскопичния образ (5).

Болка след хистеректомия

Болката след оперативно отстраняване на маточното тяло притежава соматична и висцерална компонента. Соматичната е вследствие на инцизията на предната коремна стена. Провежда се по rami

anteriores на Th7-L1 гръбначномозъчни нерви и притежава ясна локализация. Висцералната компонента се дължи на манипулацията върху вътрешните органи структури. Провежда се по nn. splanchnici pelvici и притежава дифузен характер (6).

Адекватното обезболяване след хистеректомия е от изключително значение. То намалява субективните периоперативни болкови страдания на пациентката, ускорява рековалесценцията, спомага ранното раздвижване, скъсява болничния престой, подобрява удовлетвореността от качеството на медицинските грижи. Последното е важен социално-икономически показател за качествено здравеопазване. Добрата аналгезия понижава риска и честотата на възникване на хронични, персистиращи болкови синдроми след хистеректомия. Проучвания в САЩ посочват хистеректомията като една от най-честите причини за следоперативни страдания и нарушения в обичайния начин на живот (7).

ЦЕЛ

Настоящата обзорна статия представя съвременните способности за понижаване на консумацията на морфиномиметици в следоперативния период след хистеректомия. Предложена е схема на най-популярните медикаменти и техники, притежаващи потенциал да редуцират опиоидната употреба.

МЕТОДОЛОГИЯ

Аналитичен преглед на съвременни учебни помагала по фармакология и анестезиология. Систематично проучване на пълнотекстови научни публикации и статии по темата. Литературните източници са подбирани от базата данни на PubMed и Google Scholar.

АНАЛГЕТИЦИ,

ПРИЛАГАНИ В ОПЕРАТИВНАТА ГИНЕКОЛОГИЯ

Подходът към обезболяването при хистеректомия е многостранен и разнообразен. Той се базира на адаптиране на оперативната техника, отлична комуникация в операционния екип, качествена премедикация, приложение на многокомпонентна

балансирана анестезия, употреба на локорегионални аналгетични техники, „pre-emptive¹ & preventive analgesia²“ и изготвяне на мултимодална³ следоперативна обезболяваща стратегия (8). Некачественят болков контрол в периоперативния период при хистеректомия създава предпоставки за развитието неприятни последствия както в краткосрочен (остри следоперативни болкови синдроми), така и в дългосрочен план (хронична невропатична болка) (9).

Основно средство за периоперативна аналгезия при хистеректомия (без значение на оперативния подход) са Morphine и неговите производни (8). Техният аналгетичен потенциал е един от най-мощните. Упражняват действието си върху специфичните опиоидни рецептори, разположени на различни места в централната нервна система. Четирите основни класа опиоидни рецептори са:

1. Ми (μ) – разположени във външната ламина на дорзалните рога на гръбначния мозък (ГМ).
2. Delta (δ) – дифузно разпределени в дорзалните рога на ГМ.
3. Капа (κ) – разположени във външната ламина на дорзалните рога на лумбосакралния отдел на ГМ.
4. Рецептори ORL1 (opioid receptor-like protein), които са разположени в мозъчния кортекс, амигдалата, хипокампуса, септални ядра и гръбначния мозък.

Начинът на апликация на морфиномиметиците е разнообразен. Те могат да се прилагат орално, подкожно, венозно, невроаксиално (спинално/епидурално). Могат да се използват под формата на контролирана (в определени граници) от пациента

аналгезия (Patient Controlled Analgesia – PCA) или на титрационен принцип (10).

В университетска болница на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София са на разположение следните опиоидни аналгетици: Morphine, Fentanyl, Remifentanyl и Tramadol hydrochloride.

Morphine е един от най-употребяваните от нашия екип аналгетици за следоперативно обезболяване. Вътреболничните протоколи за различните варианти на неговото приложение за следоперативна аналгезия са представени на табл. 1.

Fentanyl притежава около 100 пъти по-мощен аналгетичен ефект от Morphine. Сравнително краткото време за полуразпад на Fentanyl (около 30 мин), сравнено с Morphine, прави Fentanyl предпочитан медикамент за интраоперативно обезболяване. За тази цел се прилага в дози от 2 до 20 mcg/kg при увода в обща анестезия и 1-2 mcg/kg/h по време на интервенцията. За нуждите на следоперативната аналгезия се прилага във венозни болусни дози от 1-2 mcg/kg или като продължителна инфузия със скорост от 1-2 mcg/kg/h. Подобно на Morphine, Fentanyl може да се използва за осъществяване на контролирана от пациента аналгезия със следните предварително зададени параметри на помпата: доза на поискване 20 mcg, рефрактерен период 5-10 мин и максимална доза от 50 mcg/h (11).

Remifentanyl е мощен синтетичен опиоиден аналгетик с кратко действие. Основното му приложение е за постигане на интраоперативен болков контрол като част от балансирана многокомпонентна анестезия. Препоръчителните дози са: 0.5-1 mcg/kg/min при увода в обща анестезия и последващо 0.25-0.5 mcg/kg/min интравенозно. Поради изклю-

Табл. 1. Приети и утвърдени начини и дози на приложение на Morphine в СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София

ПОДКОЖНО – 5-10 mg/6 ч
ИНТРАВЕНОЗНО титриране на болус дози от 1-3 mg/10 min до постигане на ефект контролирана от пациента аналгезия с параметри: доза на поставяне 1 mg, рефракт. период 10 мин, без лимит за 24 ч.
НЕВРОАКСИАЛНО Спинално – 0.1-0.2 mg еднократно Епидурално – 2-6 mg/12 ч.

¹Pre-emptive на английски език означава „предварителен“ (Dict.land 2019)

²Preventive на английски език означава „предпазен“ (Dict.land 2019)

³Терминът произлиза от английската дума *multimodal*. Характеризира дейност или процес, който може да се осъществи по различни начини и с различни способности (превод на автора)

чително краткия си ефект не е подходящ за следоперативно обезболяване (12).

Tramadol hydrochloride е опиоид с умерено силно действие. Аналгетичният му потенциал е около десет пъти по-слаб от този на Morphine. След хистеректомия се прилага бавно венозно 50-100 mg/4-

6 часа или на перфузор със скорост 0.25 mg/kg/h. Може да се използва и като контролирана от пациента аналгезия (13).

Независимо от силното обезболяващо действие на опиоидите, употребата им се свързва с редица нежелани въздействия. Техните най-често срещани странични ефекти в следоперативния период са гаденето и повръщането, появата на пруритус, различна степен на нарушение на съзнанието, респираторна депресия, потискане на чревния мотилитет. Към специфичните нежелани реакции на морфиномиметиците се отнасят опиоид-индуцираната хипералгезия⁴ и опиоидният толеранс⁵. Принципната разлика между двата процеса е, че покачването на дозата на морфиномиметика при опиоид-индуцираната хипералгезия не води до поява на аналгетичен ефект, докато при опиоидния толеранс болката намалява (14). Опиоидните аналгетици притежават потенциал да предизвикват „еуфоричен“ ефект, придружен с чувство за блаженство. Употребата им може да предизвика пристрастяване и развитие на абстинентни синдроми. Дългогодишно проучване показва, че повече от половината пациенти, хоспитализирани за лечение на интоксикация от психотропни вещества са привикнали към морфиномиметици (15).

Компликациите, свързани с употребата на морфинови аналгетици, налагат търсенето и приложението на средства и техники, които са в състояние да намалят опиоидната консумация при оперативно отстраняване на маточното тяло. Наричат се „опиоид-редуциращи“ стратегии (16).

Мултимодалната аналгезия (МА) притежава потенциал да понижи консумацията на морфиномиметици след хистеректомия. Концепцията на този обезболяващ подход се заражда през последното десетилетие на миналия век. В основата на мултимодалната аналгезия стои постигането на синергичен ефект от употребата на няколко, различни по начин и/или място на действие, обезболяващи медикамента и техники, приложени системно или локално (17). Научни проучвания доказват, че МА намалява опиоидната консумация, респ. честотата на проява на странични морфинови ефекти, съкращава болничния престой, понижава вероятността от възникване

⁴Опиоид-индуцираната хипералгезия представлява поява на хипералгезия и алодиния в резултат на парадоксална централна и периферна сензибилизация към опиатите.

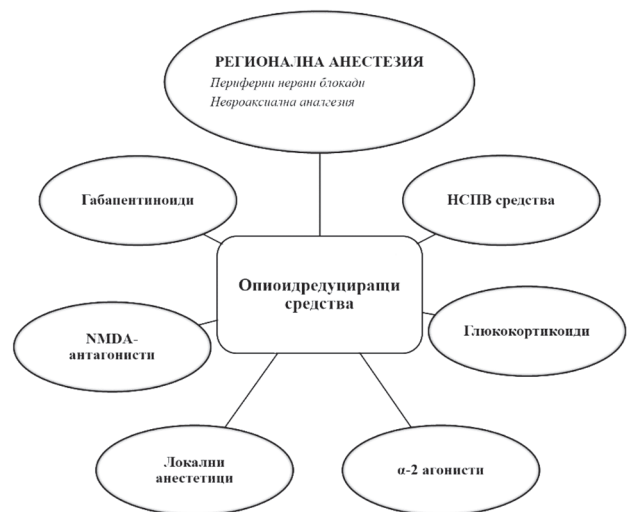
⁵Опиоидният толеранс представлява фармакологично понятие на състояние, при което приложението на морфиномиметици се съпровожда с прогресивно намаляване на ефектите им. За постигането на аналгетичен ефект е необходимо непрекъснато повишаване на дозата им.

на компликации, повишава индивидуалния комфорт на пациентките, подложени на хистеректомия (18).

Основните компоненти на мултимодалната опиоид-редуцираща следоперативна аналгезия в оперативната гинекология са следните (вж. фиг. 1) (19):

- НСПВ средства (20);
- антиконвулсанти (21);
- N-метил-D-аспартат-рецепторни антагонисти (22);
- локални анестетици (18);
- антидепресанти/анксиолитици (23);
- кортикостероиди (24).

Основните начини на приложение, аналгетичен потенциал, странични ефекти и особености на лекарствата, използвани за МА при хистеректомия, с изключение на локалните анестетици, са обобщени в таблица 1. Локалните анестетични техники, приложими при отстраняване на маточното тяло, са представени подробно в следващата точка.



Фиг. 1. На фигурата е представена схема на съвременните възможности за понижаване на консумацията на опиоидни аналгетици в периперативния период. Комбинацията от различни средства за купиране на болката стои в основата на мултимодалната аналгезия

НСПВ средства

Фармакодинамичният ефект на НСПВ средства се състои в инхибиране на ензима циклооксигеназа и потискане на синтеза на простагландини. Простагландините са основните медиатори на патофизиологичния процес на периферна нервна сензибилизация⁶ и поява на хипералгезия. Клиничните

⁶Периферната сензибилизация представлява патологично изменена чувствителност на ноцицептора. Манифестира се както като усилен отговор на неврона към болкова стимулация, така и като патологично модифицирана реакция към неболкови стимули.

проучвания, изследващи потенциала на НСПВ средства за следоперативно обезболяване при хистеректомия, са хетерогенни и показват двусмислени резултати. Основните странични ефекти са на тази група медикаменти – нарушена тромбоцитна функция, кървене, стомашни улцерации, забавяне на тъканните оздравителни процеси, бронхоспазм и др.

Най-често прилаганите венозни НСПВ средства на територията на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД за аналгезия в непосредствения следоперативен период при хистеректомия са Parecoxib (обичайна доза 2x40 mg/24 ч), Ketoprofen (обичайна доза 2x100 mg/24 ч), Ketorolac trometamol (обичайна доза 3x30 mg/24 ч), Paracetamol (обичайна доза 3x1000 mg/24 ч).

NMDA-рецепторни антагонисти

NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецепторът играе ключова роля в процесите на невромодулация на второразрядните болкови неврони. Най-популярният фармацевтичен препарат от групата на NMDA рецепторните антагонисти е Ketamine. Той блокира и инхибира глутамат-зависимата възбудна рецепторна част. По този начин се редуцира интензитетът на директната соматична болка в резултат от тъканна увреда. Така се понижава както централната, така и периферната NMDA рецептор-зависима ноцицепция. Ketamine също така повлияват главно мозъчните структури, свързани с болковата перцепция, болковата памет и функция. Тези характеристики определят потенциала му да осъществява протекция на нервната система от възникване на патофизиологичния процес на централна болкова сензибилизация⁷ (25). В субанестетични дози (0,25-0,5 mg/kg) Ketamine проявява доказан антихипералгичен и антиалодиничен ефект. Метаанализи показват значително намаляване на пост- и интраоперативна консумация на опиоиди при пациенти с приложена мултимодална кетаминова аналгезия (26).

Антиконвулсанти

Към тази група медикаменти принадлежат габапентиноидите (Gabapentin и Pregabalin). По структура те наподобяват на GABA. Притежават антиконвулсивни и седативни свойства. Фармакодинамичният им ефект се дължи на блокиране на $\alpha_2\delta$ -единицата на VDCC (voltage dependent calcium channel). Това инхибира потока от калциеви йони и освобождаването на възбудни болкови невротран-

смитери като субстанция P, глутамат, норепинефрин и др. Приложимостта на тази група медикаменти за обезболяване в оперативната гинекология е все още обект на изследване. Клиничните проучвания и метаанализи демонстрират опиод-редуциращ потенциал на антиконвулсантите. Намират широко приложение в лечението на хроничната невропатична болка (27).

Глюкокортикоиди

Фармакодинамичният аналгетичен ефект на глюкокортикоидите се изразява в потискане на възпалителната неврогенна реакция в резултат на тъканната лезия след отстраняване на маточното тяло. Антиинфламаторното действие на тази група медикаменти води до понижено отделяне на медиатори на възпалението като субстанция P, хистамин, брадикинин, АТФ, простагландини и др. Глюкокортикоидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с нарушен глюкозен толеранс, диабет и подтисната функция на имунната система. Често прилаган глюкокортикоид, като част от арсенала за осъществяване на мултимодалната аналгезия, е Dexamethasone. Прилага се в дози от 4-8 mg/24 ч мускулно или венозно в следоперативния период (28).

α_2 -агонисти

Активацията на α_2 -адренергичните рецептори, разположени в централната нервна система, модулира болковото възприятие, като го потиска. В това се изразява фармакодинамичното аналгетично действие на тази група медикаменти. Такива са Clonidine и Dexmedetomidine. Поради тежките им странични ефекти като хипотензия, брадикардия, циркулаторен колапс, нарушения на съзнанието и др. приложението им в системната циркулация не е препоръчително. Основно се употребяват адюванти при невроаксиалните техники на локорегионална анестезия (26).

Антидепресанти/анксиолитици

Тази група медикаменти е представена от селективните инхибитори на норепинефриновото и серотониновото обратно захващане – SNRIs и SSRIs (Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors and Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors). Притежават теоретичен фармакодинамичен потенциал да влияят на болковата перцепция. Ефикасността на аналгетичните възможности на тази група медикаменти е все още обект на проучване (29).

Локални анестетици

Локалните анестетици (ЛА) представляват медикаменти със сходна молекулна структура. Притежават хидрофилна и хидрофобна част. В зависимост

⁷Централната сензибилизация представлява сложно, дългодействащо функционално разстройство на нервната система, дължащо се на нейната физиологична пластичност. Тя възниква вследствие на патологично увеличена и продължителна ноцицепторна аферентна стимулация, причинена от тъканна увреда или възпаление.

Табл. 2. Обобщен вид на най-разпространените възможности за постигане на многокомпонентно обезболяване

Лекарство	Начин на приложение	Предел на аналгезията	Странични ефекти	Особености
Опиоидни аналгетици	- p.o. - i.m. - s.c. - PCA - невроаксиално	дозозависимо проявяват страничните си ефекти	- пруритус - гадене - повръщане - седация - респ. депресия - ретенция на урина - забавен чревен мотилитет - ОТ - ОИХ	Страничните ефекти на опиоидите силно компрометират аналгетичния им потенциал
Paracetamol	- p.o. - i.v. - per rectum	Доза 15 mg/kg (макс.1000 mg)	Хепатотоксичност	Приложението на Paracetamol с опиоиди, като МА, редуцира тяхната консумация
НСПВ средства	- p.o. - i.v. - i.m. - per rectum	дозозависим предел, поради тежки странични ефекти	- бъбречна недостатъчност - нарушена тромбоцитна ф-я - нарушена остеогенеза - улцерации и хеморагии по ГИТ - астма и др.	Приложението на НСПВ с опиоиди редуцира тяхната консумация. Възможни тежки странични реакции.
NMDA рецепторни антагонисти Ketamine	- i.m. - i.v.	0.25-0.5 mg/kg	дисоциативни, психомиметични ефекти	Блокирайки NMDA-рецептора, Ketamine оказва фармакодинамична протекция на ЦНС от възникване на ЦС
Gabapentin и Pregabalin (аналози на GABA)	p.o.	не са известни	- замаяност, - сомнолентност, - атаксия, - амнезия	Подходящи за остра и хронична следопер. болка. Притежават потенциал за фармакодинамична протекция на ЦНС от възникване на ЦС

Използвани съкращения: ОТ – опиоиден толеранс, ОИХ – опиоид-индуцирана хипералгезия, МА – мултимодална аналгезия, ЦС – централна сензибилизация

от интермедиерната връзка между двете части те се разделят на естери и амиди (вж. табл. 3). Осъществяват своя ефект като модифицират йонния пермеабилитет на мембранните натриеви каналчета на невроните. По този начин се намалява скоростта на деполяризация и амплитудата на акционния потенциал. Предизвиква се обратима, временна блокада на невралната аксонална трансмисия.

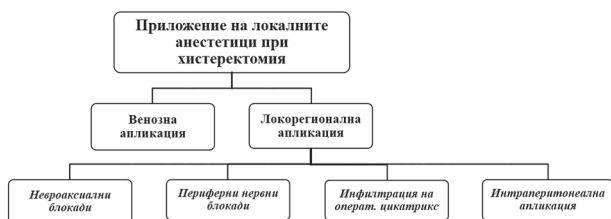
При оперативно отстраняване на маточното тяло се предпочитат локални анестетици с възможно най-дълга продължителност на ефекта. Например амидните ЛА като Lidocaine, Bupivacaine, Levobupivacaine и Ropivacaine. Прецизната индивидуална адаптация на дозата (обем и концентрация)

на медикамента е ключова за постигане на безопасна и качествена аналгезия (30).

Пътищата на приложение на локалните анестетици за целите на обезболяването при хистеректомия са няколко. Освен чрез инжектиране около централни и периферни нервни структури, локалните анестетици могат да се прилагат топикално (директно върху перитонеума) и интравенозно (вж. фиг. 2). Венозната апликация на Lidocaine в доза 1-1,5 mg/kg инхибира G-протеин-свързаните и N-метил-D-аспартат рецептори, проявявайки аналгетично действие. При варианта на директно интраперитонеално топикално приложение на ЛА се цели блокиране на висцералната ноцицепция. Резултатите от проучванията относно клиничната ефективност на топи-

Табл. 3. Най-популярните локорегионални фармацевтични агенти, заедно със специфичните им начини на приложение и максимално допустими дози

Медикамент	Начин на приложение	Налични концентрации	Макс допустима доза	Продълж. на действие
ЕСТЕРНА ИНТЕРМЕДИЕРНА ЧАСТ				
Benzocaine	топикално	20%		къса
Chloroprocaine	епидурално, спинално, периф. нервни блокади	1%, 2%, 3%	12 мг/кг	къса
Cocaine	топикално	4%, 10%	3 мг/кг	къса
Procaine	спинално, локална инфилтрация	1%, 2%, 10%	12 мг/кг	къса
Tetracaine	спинално, топикално	0.2%, 0.3%, 0.5%, 1%, 2%	3 мг/кг	дълга
АМИДНА ИНТЕРМЕДИЕРНА ЧАСТ				
Bupivacaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади	0.25%, 0.5%, 0.75%	3 мг/кг	дълга
Levobupivacaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади	0.25%, 0.5%, 0.75%	3 мг/кг	дълга
Lidocaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади, тотална интравенозна анестезия (ТИВА) топикално	0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 4%, 5%	4.5 мг/кг 7,5 мг/кг с епинефрин	средна
Mepivacaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади	1%, 1.5%, 2%, 3%	4.5 мг/кг 7,5 мг/кг с епинефрин	средна
Prilocaine	епидурално, спинално, EMLA	0.5%, 2%, 3%, 4%	8 мг/кг	средна
Ropivacaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади	0.2%, 0.5%, 0.75%, 1%	3 мг/кг	дълга



Фиг. 2. Представени са двата основни начина за употреба на локалните анестетици, използвани като компонент за мултимодална опиоид-редуцираща аналгезия при хистеректомия

калното и венозното приложение на ЛА са противоречиви. Трябва да се отбележи, че при тези два пътя на апликация се наблюдава бърза резорбция на ЛА в системната циркулация и повишаване на плазмената му концентрация. Това увеличава риска от прояви на реакции на системна токсичност на ЛА (31).

При прояви на такива реакции с тежка клинична симптоматика като поява на гърчова активност,

сърдечни аритмии, кардиак арест и други, редом с мероприятията по базова поддръжка на виталните функции (BLS-basic life support), се препоръчва приложението на липидни емулсии с концентрация от 20% (32).

Локорегионални аналгетични техники, приложими при хистеректомия

Локалните анестетични техники при отстраняване на маточното тяло могат да бъдат невроаксиални, периферни нервни блокове и инфилтрация на оперативния цикатрикс (вж. фиг. 2). Употребата им, като част от мултимодална аналгетична стратегия, е силно препоръчвана от Американското анестезиологично общество (ASA) (33).

Невроаксиална аналгезия – спинална, епидурална

Спиналната аналгезия и епидуралната аналгезия притежават отлични обезболяващи качества и

се прилагат като част от МА при хистеректомия с абдоминален достъп (34). Невроксиалните техники обаче не са лишени от недостатъци. Техническото им изпълнение е свързано с редица условия и с риск за възникване на тежки усложнения (35). Специфичните особености на болката при хирургичните техники, свързани с инсуфлация на CO₂ в абдоминалното пространство (лапароскопска хистеректомия и роботизирана хистеректомия), ограничават приложението на невроксиалните техники за следоперативна аналгезия (30).

Локална инфилтрация на оперативния цикатрикс

Инфилтрацията с локален анестетик на оперативния цикатрикс се извършва от оперативния екип. Прилага се в края на интервенцията. Проучванията относно качеството на следоперативния аналгетичен ефект при локална инфилтрация са противоречиви. Според някои автори тя намалява опиоидната консумация и подобрява комфорта на пациента (36).

Периферна нервна блокада в равнината на трансверзалния кореман мускул – ТАП блок

Периферните нервни блокади представляват инжектиране на локален анестетик около аферентни нервни структури. Периферна нервна блокада, приложима за обезболяване в оперативната гинекология, е блокадата в равнината на трансверзалния кореман мускул (ТАП блок от англ. ез. TAP block – transversal abdominal plane block). За разлика от локалната инфилтрация, въздействаща единствено на терминалните кожни нервни окончания, при ТАП блок се прекъсва трансмисията на сигнала от ноцицепторите, разположени по преднолатералната коремна стена, до второразрядните болкови неврони в задните гръбначномозъчни рогца. Осъществява се, като медицински стандарт, под ултразвуков контрол в реално време (37). Може да се използва при абдоминална хистеректомия (38), лапароскопска хистеректомия (39) и роботизирана хистеректомия (40).

ТАП блокът оказва благоприятен ефект в редуцирането на консумацията на морфиномиметици след отстраняване на маточното тяло. Понижава честотата на проява на странични опиоидни ефекти и клинично подобрява субективните показатели на пациентките за статична и динамична болка (41).

Блокадата в равнината на трансверзалния кореман мускул се явява алтернатива на невроксиалните аналгетични техники, когато те са неприложими поради ред причини (напр. анатомични особености на пациента, отказ от страна на болния, наличие на контраиндикации, спешни ситуации и др.). За разлика от спиналната и епидуралната аналгезия, ТАП

блокът е лишен от компликации като хипотензия, ретенция на урина и отпадна моторна симптоматика. Това позволява скъсяване на болничния престой. При изпълнението на ТАП блок се избягват манипулации в епидуралното пространство и съпроводените с това усложнения (епидурален хематом, пункция на dura mater spinalis и др.). Съществено преимущество на ТАП блока пред невроксиалните техники е, че той се извършва под обща анестезия. Пациентът не чувства дискомфорт и притеснение от процедурата (42). За осъществяването му се използват локални анестетици с амидна връзка и дълго действие. Подходящи са Ropivacaine и Bupivacaine. Прилагат се в дози от 2-3 mg/kg. Изключително подходящ за ТАП блок, според някои автори, е фармацевтичният препарат Exparel®. При него молекулите Bupivacaine са инкапсулирани в множество неконцентрични, микроскопични липозоми, разположени под формата на медена пита. След апликация липидните капсулки се дезинтегрират постепенно. По този начин се осигурява бавно и равномерно освобождаване на Bupivacaine и продължаваща до 72 ч аналгезия (43). У нас към този момент Exparel® не е одобрен от Изпълнителната агенция по лекарствата към Министерството на здравеопазването на Република България и не е наличен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаните в настоящата обзорна статия медикаменти и техники представят в обобщен вид съвременните възможности за третиране на болката след отстраняване на маточното тяло. Увеличаващите се изисквания на пациентите за комфортен болничен престой стимулират фармацевтичната индустрия непрестанно да разработва и предлага нови разнообразни възможности на лекарите клиницисти за постигане на качествен следоперативен болков контрол. Проблемите, свързани с обезболяването след отстраняване на матката, се разглеждат като фундаментален фактор от клинична, медикоестична и не на последна позиция по важност – финансова гледна точка. Към настоящия момент на медицината не е познат универсален аналгетик, приложим във всяка клинична ситуация, лишен от странични реакции. Единствена възможност за постигане на качествено обезболяване в условията на максимална сигурност се явява балансирано комбиниране на различните аналгетични медикаменти и техники, индивидуално адаптирани за всеки болен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Orhan A, Ozerkan K, Kasapoglu I, Ocakoglu G, Cetinkaya Demir B, Gunaydin T, et al. Laparoscopic hysterectomy trends in challenging cases (1995–2018). *J Gynecol Obstet Hum Reprod* . 2019;48(10):791–8. DOI:10.1016/j.jogoh.2019.06.007.
2. Desforges JF, Carlson KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for Hysterectomy. *N Engl J Med*. 1993 Mar 25;328(12):856–60 DOI: 10.1056/NEJM199303253281207.
3. Melis A, Buisson S, Lutz J-M, Salvat J. Facteurs du choix de la voie d'abord des hystérectomies pour lésions utérines bénignes (prolapsus et indications obstétricales exclus). *J Gynécologie Obs Biol la Reprod*. 2005 May;34(3):241–51. DOI:10.1016/S0368-2315(05)82742-5
4. Reich H, DeCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic Hysterectomy. *J Gynecol Surg* . 1989 Jan;5(2):213–6. DOI: 10.1089/gyn.1989.5.213. DOI: 10.1089/gyn.1989.5.213
5. Kho RM, Hilger WS, Hentz JG, Magtibay PM, Magrina JF. Robotic hysterectomy: technique and initial outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jul;197(1):113.e1-113.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.05.005.
6. Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of Incisional Pain. *Anesthesiol Clin North America*. 2005 Mar;23(1):1–20. DOI: 10.1016/j.atc.2004.11.009
7. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth C V., Lewin SN, Lu Y-S, et al. Nationwide Trends in the Performance of Inpatient Hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2, PART 1):233–41. DOI: 10.1097/aog.0b013e318299a6cf
8. Munro A, Sjaus A, George RB. Anesthesia and analgesia for gynecological surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Jun;31(3):274–9. DOI:10.1097/ACO.0000000000000584
9. Brandsborg B, Nikolajsen L. Chronic pain after hysterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(3):268–73 DOI: 10.1097/ACO.0000000000000586.
10. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet*. 1999 Jun;353(9171):2229–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)03528-X.
11. Holley FO, Van Steennis C. Postoperative analgesia with fentanyl: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery †. *Br J Anaesth*. 1988 May;60(6):608–13. DOI: 10.1093/bja/60.6.608
12. Rosow CE. An Overview of Remifentanyl. *Anesth Analg*. 1999 Oct;89(4S):1. DOI: 10.1097/00000539-199910001-00001
13. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, YC M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:443–51. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.085
14. Белитова, М., Д. Карадимов. Опиат индуцираната хипералгезия / опиатен толеранс – двете страни на една и съща монета. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2011;3:9–14
15. Marinov P, Zlateva S, Bonchev G, Ivanov D, Georgiev K, Sabeva Y, et al. Acute narcotic drug intoxications: etiology, sex/age distribution and clinical outcome. *J IMAB - Annu Proceeding Scientific Pap*. 2017 Jan 26;23(1):1444–6. DOI: 10.5272/jimab.2017231.1444
16. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):487–98. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.05.003
17. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain A V, Bordelon GJ, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Jan;21(1):3. DOI:10.1007/s11916-017-0607-y.
18. Bauchat JR, Habib AS. Evidence-Based Anesthesia for Major Gynecologic Surgery. *Anesthesiol Clin* . 2015 Mar;33(1):173–207. DOI: 10.1016/j.anclin.2014.11.011
19. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques. *JAMA Surg* . 2017 Jul 1;152(7):691. DOI:10.1001/jamasurg.2017.0898.
20. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* . 2011 Mar;106(3):292–7. DOI: 10.1093/bja/aeq406
21. Turan A, Karamanlio B, Memi D, Usar P, Pamuku Z., The Analgesic Effects of Gabapentin After Total Abdominal Hysterectomy. *Anesth Analg* . 2004 May;1370–3. DOI: 10.1213/01.ANE.0000108964.70485.B2
22. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. *Pain Med*. 2015 Feb 1;16(2):383–403. DOI:10.1111/pme.12619.
23. Castro-Alves LJ, Oliveira de Medeiros ACP, Neves SP, Carneiro de Albuquerque CL, Modolo NS, De Azevedo VL, et al. Perioperative Duloxetine to Improve Postoperative Recovery After Abdominal Hysterectomy. *Anesth Analg* 2016 Jan;122(1):98–104. DOI:10.1213/ANE.0000000000000971
24. Moore SG. Intravenous Dexamethasone as an Analgesic: A Literature Review, *AANA Journal*, December 2018. *AANA J* . 2018;86(6):488–93. www.aana.com
25. Атанасова, М., Й. Борисов, С. Хинев. Lidocaine в инфузия интраоперативно средство за намаляване на следоперативната болка при колектомии. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2012;2:17–9.
26. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Oct;22(5):588–93. DOI: 10.1097/ACO.0b013e328330373a
27. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijesundera DN, Katz J. The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin. *Anesth Analg*. 2012 Aug;115(2):428–42. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318249d36e.
28. G. Morgan Edward J, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 4th edit. Lange Medical Books/McGraw Hill; 2006. 361–375 p.
29. Amr YM, Yousef AAA-M. Evaluation of Efficacy of the Perioperative Administration of Venlafaxine or Gabapentin on Acute and Chronic Postmastectomy Pain. *Clin J Pain*. 2010 Jun;26(5):381–5. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181cb406e
30. Collins SA, Joshi G, Quiroz LH, Steinberg AC, Nihira MA. Pain Management Strategies for Urogynecologic Surgery. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2014;20(6):310–5. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000134.
31. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2021 Feb 3;76(2):238–50. DOI:10.1111/anae.15270
32. Цонева, Д. Системна токсичност на локалните анестетици: превенция, диагностика и лечение. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2014;43(4):41–3

33. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiology*. 2012 Feb 1;116(2):248–73.
34. Raghvendra K, Thapa D, Mitra S, Ahuja V, Gombar S, Huria A. Postoperative pain relief following hysterectomy: A randomized controlled trial. *J Midlife Health* . 2016;7(2):65. DOI: 10.4103/0976-7800.185327
35. Horlocker T. Complications of Spinal and Epidural Anesthesia. *Anesthesiol Clin North America*. 2000 Jun;18(2):461–85. DOI:10.1016/S0889-8537(05)70172-3
36. Tam T, Harkins G, Wegrzyniak L, Ehrgood S, Kunselman A, Davies M. Infiltration of Bupivacaine Local Anesthetic to Trocar Insertion Sites After Laparoscopy: A Randomized, Double-blind, Stratified, and Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol* . 2014 Nov;21(6):1015–21. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.04.013
37. ПЕНЕВ Г., Григиров Е, Георгиев С. Съвременни принципи и класификация на локалната проводна анестезия. *Медицински преглед*. 2022;58(1):11–20.
38. Marais A, Porrill O, James MF, Dyer RA. The use of ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for total abdominal hysterectomy: A double-blind, controlled trial. *South African J Anaesth Analg*. 2014;20(2):117–21.
39. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Nader A, Kendall MC, McCarthy RJ. Transversus abdominis plane block to ameliorate postoperative pain outcomes after laparoscopic surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2014;118(2):454–63. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000066
40. Hutchins J, Delaney D, Isaksson R, Ghebre RG, Downs LS, Carson L, et al. Gynecologic Oncology, Ultrasound guided subcostal transversus abdominis plane (TAP) infiltration with liposomal bupivacaine for patients undergoing robotic assisted hysterectomy : A prospective randomized controlled study. *Gynecol Oncol* . 2015;138(3):609–13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.06.008
41. Tran DQ, Bravo D, Leurcharusmee P, Neal JM. Transversus Abdominis Plane Block. *Anesthesiology* . 2019 Nov 1;131(5):1166–90. DOI:10.1097/ALN.0000000000002842
42. Baeriswyl M, Zeiter F, Piubellini D, Kirkham KR, Albrecht E. The analgesic efficacy of transverse abdominis plane block versus epidural analgesia. *Med (United States)*. 2018;97(26):95. DOI: 10.1097/MD.00000000000011261.
43. FDA Advisory Committee Meeting Briefing Document Meeting of the Anesthetic and Analgesic drug. 2018;(February):14–5

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Д-р Георги Пенев
СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София
ул. „Здраве“ 2
София, 1000
e-mail: g.penev@medfac.mu-sofia.bg

ORCID: 0000-0001-5190-6716