

ОСАДЧА В.В.¹, КОБЕЛЯЦЬКИЙ Ю.Ю.²

ЕФЕКТИ ВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАТЕКАЛЬНОГО МОРФІНУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ

¹ КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Вступ. Гістеректомія є однією з найбільш поширених гінекологічних операцій, поступаючись лише кесарському розтину, що виконується для лікування багатьох захворювань жіночої репродуктивної системи. Тому надважливим є допомога жінкам перенести цю операцію з максимально «лагідним» перебігом пері- та постопераційного періоду.

Метою було визначити та дослідити ефекти інтратекального введення морфіну та зробити висновок, чи покращує інтратекальний морфін якість пері- та післяопераційного періоду.

Матеріали та методи. Досліджені результати хірургічного лікування 38 жінок, які перенесли тотальну абдомінальну гістеректомію з використанням інтратекального морфіну в ДОКЛ ім. І.І. Мечникова ДОР. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Результати і обговорення. Включення інтратекального морфіну в дозі 100 мкг як компонента комбінованої анестезії з інгаляційною при тотальній абдомінальній гістеректомії дозволяє скоротити дозу севофлюрану під час анестезії в порівнянні з використанням чисто ендотрахеального наркозу, а також достовірно значно покращує якість перебігу післяопераційного періоду. Встановлення епідурального катетера, як доповнення, дозволяє значно пролонгувати час до першого використання анальгетиків у післяопераційному періоді, виключає застосування внутрішньом'язового морфіну та мінімізує бали за ВАШ, але є більш дорогівартісним.

Висновок. Таким чином, інтратекальне введення морфіну сприяє суб'єктивно більш комфортному для пацієнток перебігу післяопераційного періоду, прискореній реабілітації пацієнток, підвищенню задоволення перебуванням у лікарні.

Ключові слова: гістеректомія, інтратекальні опіоїди, біль, знеболення, епідуральна аналгезія

ВСТУП

Гістеректомія є однією з найбільш поширених гінекологічних операцій [1], поступаючись лише кесарському розтину [2], що виконується для лікування багатьох захворювань жіночої репродуктивної системи. Найчастіше причиною для проведення гістеректомії є симптомні лейоміоми тіла матки та аденоміоз (близько 50 %, але в деяких країнах варіює до 86 %). Тому надважливим є допомога жінкам перенести цю операцію з максимально «лагідним» перебігом пері- та постопераційного періоду.

Перспективним щодо вирішення даної проблеми є застосування інтратекальних опіоїдів. Перші спроби їх використання можна знайти в наукових джерелах ще 1980-х років, але остаточного консенсусу щодо їх використання немає і нині. Тож дослідження у цій сфері дозволять екстраполювати отримані висновки не тільки на акушерсько-гінекологічні операції, а й на всю абдомінальну хірургію [3-7]. Застосування опіоїдів інтратекально не затверджено стандартами медичної допомоги, але є перспективною опцією менеджменту болю і об'єктом численних досліджень.

МЕТА

Визначити та дослідити ефекти інтратекального введення морфіну та зробити висновок, чи покращує інтратекальний морфін якість пері- та постопераційного періоду у пацієнток, яким проводиться тотальна адомінальна гістеректомія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено результати хірургічного лікування 38 жінок, які перенесли тотальну адомінальну гістеректомію в Дніпропетровській обласній клінічній лікарні ім. І.І. Мечникова Дніпропетровської обласної ради у 2024 році. Пацієнтки були випадковим чином розподілені на 2 групи. Усі пацієнтки підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження схвалене комісією з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол засідання комісії з біомедичної етики ДДМУ №26 від 19.03.2025 року, дослідження проведені відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Розподіл на групи відбувся таким чином (кількісні данні вказані у форматі $M \pm m$):

- 1) Пацієнтки, у яких анестезіологічне забезпечення в обсязі ендотрахеального наркозу (ЕТН) + інтратекальний морфін: низькопотокова інгаляційна анестезія севофлюраном до досягнення 0,7 МАК, зі стандартними дозами опіодів (фентаніл 0,005% 0,1 мкг/кг/хв), релаксація стандартними болюсними дозами атракуріуму 0,3-0,6 мг/кг з попереднім субарахноїдальним введенням 100 мкг морфіну гідрохлориду (методика пункції субарахноїдального простору: в операційній в асептичних умовах у положенні сидячі за допомогою спінальної голки Репска G25 виконували пункцію субарахноїдального простору на міжхребцевому рівні L3-L4, з наступним болюсним введенням 100 мкг розчину морфіну гідрохлориду) – 19 жінок, середній вік $51,0 \pm 2,7$ роки, вага – $83,0 \pm 4,8$ кг, середня тривалість операції – $114,5 \pm 5,6$ хв.
- 2) Пацієнтки, у яких анестезіологічне забезпечення в обсязі ЕТН+інтратекальний морфін+ епідуральне знеболення (ЕПА) : інгаляційна анестезія севофлюраном до досягнення 0,7 МАК з попереднім субарахноїдальним введенням 100 мкг морфіну гідрохлориду (методика аналогічна 1 групі) та постановкою епідурального катетера та введенням епідурально бупівакаїна 0,25 % – 10,0 (методика постановки епідурального катетера: в операційній в асептичних умовах у положенні сидячі, використовуючи набір

для продовженої епідуральної анестезії, голкою типу Tuohi G18 проведено пункцію епідурального простору на міжхребцевому рівні L3-L4. В епідуральний простір заведено катетер G20 до третьої мітки в краніальному напрямку). Доза опіодів визначалась інтраопераційно, за потребою хворого, враховуючи гемодинамічні та стресові маркери, показники ANI. Релаксація стандартними болюсними дозами атракуріуму. Введення в епідуральний катетер розчину бупівакаїну 0,25 %-10,0 відбувалось на етапі ушивання шкіри – 19 жінок, середній вік $52,3 \pm 2,0$ роки, вага – $87,0 \pm 4,6$ кг, середня тривалість операції – $121,1 \pm 6,5$ хв.

Якість пері- та післяопераційного періоду оцінювалась за показниками:

- лабораторні: показник лейкоцитів після операції, на наступну добу, через 3 дні; кортизол після операції, на наступну добу, через 3 дні; прокальцитонін після операції, на наступну добу, через 3 дні; С-реактивний білок після операції, на наступну добу, через 3 дні – як маркери запалення;
- доза наркотичного анальгетика, доза інгаляційного анестетика, потреба у післяопераційному введенні морфіну в/м, післяопераційне блювання та нудота, показники ANI- та BIS-моніторингу;
- суб'єктивні: ВАШ через 3, 6, 9, 12, 16, 24 та 48 годин, час першої потреби у знеболенні.

Статистичний аналіз проводився за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та програмного продукту STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, № ліцензії AGAR909E415822FA).

Статистичний аналіз включав параметричну та непараметричну, описову й аналітичну статистику. Методи застосовувалися в залежності від кількості порівнюваних груп та від наявності/відсутності нормального розподілення кількісних ознак [8, 9, 10, 11, 12, 13, 15].

Перевірку відповідності розподілу кількісних ознак нормальному закону проводили за критерієм Шапіро-Уїлка, Колмогорова-Смірнова, Лілієфорса, перевірку гіпотези про рівність дисперсій – за критерієм Левіна.

Центральні тенденції описувалися за допомогою середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD), 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) при нормальному розподілі кількісних ознак; медіани (Me) з інтерквартильним розмахом [25 %; 75 %] [15] або 95 % ДІ медіани у інших випадках. Для порівняння двох незалежних вибірок використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для порівняння показників у декількох групах дослідження використовувався параметричний (ANOVA) і не-

параметричний ранговий (критерій Краскела – Уолліса) дисперсійний аналіз з апостеріорними післятестовими порівняння відповідно за критеріями Т'юкі та Данна. Розраховані відносні величини порівнювали за допомогою критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона (в тому числі з поправкою Йейтса на безперервність для малих частот, значення показника, близьких до 0 або 100).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

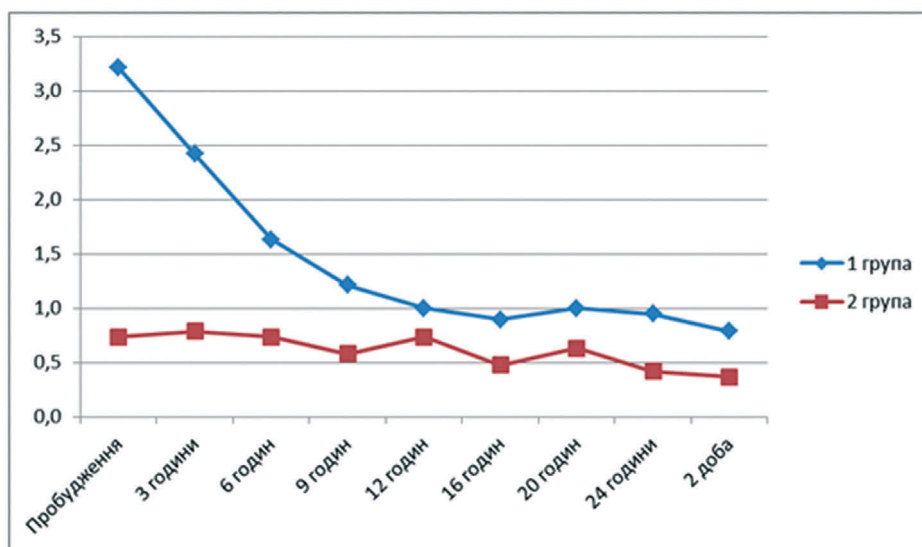
Порівнюючи групи отримані такі результати (статистичні показники вказані у форматі $M \pm m$, рівень p вказаний, згідно рангового дисперсійного аналізу з апостеріорними посттестовими порівняннями ANOVA):

- 1) А) Лейкоцити після операції ($15,4 \pm 0,7$) для 1 першої групи проти ($15,36 \pm 0,83$) для другої групи, що статистично не відрізняється $p=0.069$;
Б) На наступну добу: ($12,23 \pm 0,61$) та ($11,39 \pm 0,65$) – статистично не відрізняються $p=0.907$;
В) Через 3 доби цей показник складав ($9,93 \pm 0,59$) та ($9,31 \pm 0,56$), $p=0.49$ – також не відрізняється у групах.
- 2) Порівнюючи показники кортизолу, прокальцитоніну та С-реактивного протеїну не було знайдено статистично достовірних змін у двох групах, окрім показників прокальцитоніну, що достеменно нижче у II групі: $p=0,01-0,05$.
- 3) Доза наркотичного анальгетика за критерієм Манна-Уїтні однакова у двох у двох групах (табл. 1), тоді як є тенденція до зменшення дози інгалаційного анестетика менша у II групі ($p=0.09$), що сприяє зменшенню побічних дій та небажаних реакцій у II групі пацієнтів.

Таблиця 1. Середні показники (Me [25%;75%]) використаних препаратів для наркозу у обстежених пацієнток при тотальній абдомінальній гістеректомії. p -рівень за критерієм Краскела – Уолліса.

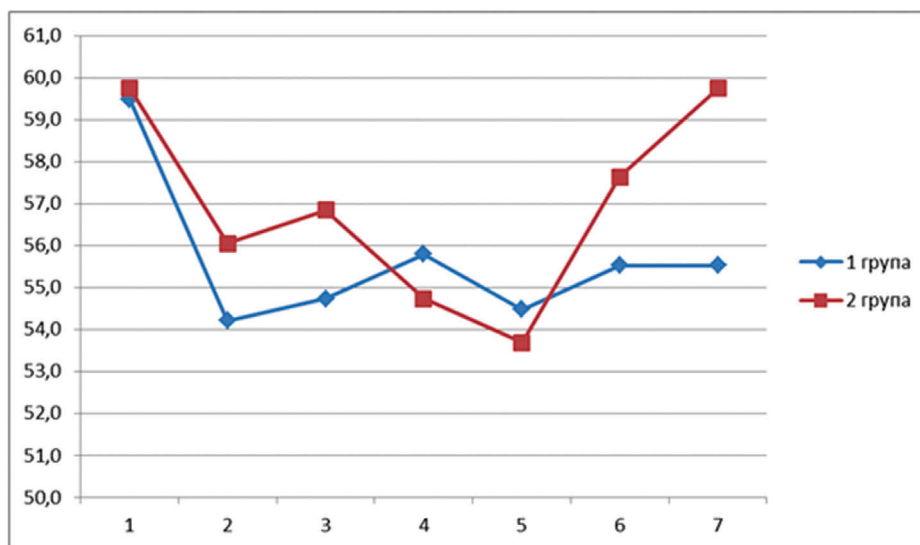
Характеристики	Група I	Група II	p_{I-II}
Доза севофлюрану, мл	47,7 [42; 56]	41,6 [36; 48]	0,09
Доза фентанілу, мл	12,0 [10; 14]	12,0 [10; 16]	0,967

- 4) Пацієнтки першої групи потребували внутрішньом'язевого введення морфіну з метою анагезії у 3 з 19 випадків (15,8 %), тоді як пацієнтки 2 групи – у жодному.
- 5) Післяопераційне блювання у 21,1 % – I група, 0% – II група, різниця є статистично достовірною ($p=0.035$).
- 6) Післяопераційне тремтіння відмічалось у 26,3 % пацієнток I групи, та у 10,5 % пацієнток II групи – статистично незначуща різниця ($p=0.22$).
- 7) ВАШ (графік 1) після пробудження складав ($3,2 \pm 0,2$) та ($0,7 \pm 0,1$) – статистично достовірно менший у II групі, $p=0.0001$;
– через 3 години: ($2,4 \pm 0,2$) та ($0,8 \pm 0,2$) – статистично достовірно менший у II групі, $p=0.001$;
– через 6 годин: ($1,6 \pm 0,1$) та ($0,7 \pm 0,2$) – менший у 2 групі, $p=0.001$.
– далі зберігається така ж тенденція і в наступні години, $p=0,001-0,02$.
- 8) Час першої потреби у знеболенні в 1 групі склав $2,0 \pm 0,2$ години, тоді як у 2 групі – $5,7 \pm 0,3$ години, $p=0.0001$.
- 9) Показники ANI на усіх етапах оперативного втручання статистично не відрізняються у групах дослідження, $p=0,847-0,13$ (графік 2).

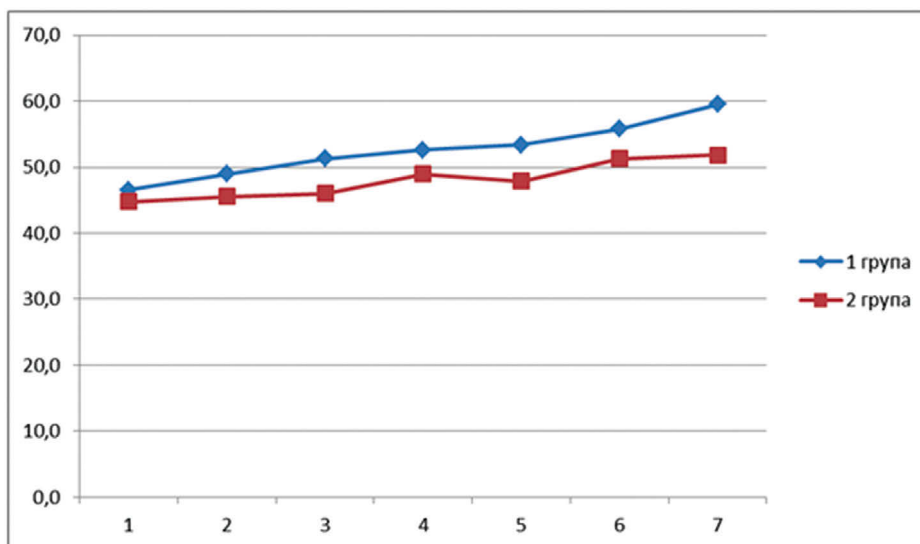


Графік 1. Динаміка показників ВАШ у післяопераційному періоді.

Примітки: вісь абсцис – час після оперативного втручання, вісь ординат – показник болю за шкалою ВАШ (ум.од.)



Графік 2. Динаміка показників ANI у інтраопераційному періоді.



Графік 3. Динаміка показників BIS у інтраопераційному періоді.

Примітки: вісь абсцис – етапи оперативного втручання: 1-до початку, 2-розріз шкіри, 3-лапаротомія, 4-деваскуляризація матки, 5-ектирпація матки, 6-перітонізація, 7-ушивання шкіри; вісь ординат – показник біспектрального індексу (ум.од.)

10) При порівнянні показників BIS-моніторингу не було знайдено статистично достовірної різниці між обстеженими групами, $p=0,37$ (графік 3)

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Отримані результати свідчать, що використання комбінації інтратекального морфіну з епідуральним знеболенням зменшує потребу у застосуванні опіоїдних анагетиків післяопераційно, що є чинником запобігання розвитку негативних ефектів від їх застосування і є принциповим у моделі малоопіоїдної анестезії.

Ще один позитивний ефект від запропонованої схеми з використанням комбінації інтратекального морфіну з епідуральним знеболенням – це зменшення частоти виникнення післяопераційної нудоти та блювання, що суттєво впливає на суб'єктивне сприйняття пацієнтами якості післяопераційного періоду.

Комбіноване використання інтратекального морфіну з епідуральним знеболенням за методикою, описаною в дослідженні, дозволяє значно відтермінувати час першого введення анагетич-

них препаратів у післяопераційному періоді, а також призводить до зменшення суб'єктивної оцінки болю за шкалою ВАШ впродовж перших 9 годин після оперативного втручання.

Отримані у дослідженні результати не конфліктують та підтверджують висновки, отримані іншими дослідниками: так, F. Fallon et al [16] показав, що використання регіонарних методик (як субарахноїдального введення опіоїдів, так і епідурального введення бупівакаїну), у якості стратегії мультимодальної анестезії, показало ефективність у лікуванні хронічного післяопераційного болю та контролю гострого болю у ранньому післяопераційному періоді. Дослідження, проведене Archana O'Neill та колегами [17] довело, що використання концепції мультимодальної анестезії з використанням регіонарних методик знеболення, ефективно зменшує використання опіоїдів, та призводить до менших ризиків виникнення негативних ефектів від використання опіоїдних анагетиків (таких як опіоїд-індукована гіпералгезія та звикання). Тож низка досліджень підтверджує репрезентативність отриманих результатів дослідження ефектів інтратекального введення 100 мкг морфіну [18].

ВИСНОВКИ

Найбільш раціональною схемаю анестезіологічного забезпечення тотальної абдомінальної гістеректомії є включення інтратекального морфіну в дозі 100 мкг та епідуральне знеболення розчином бупівакаїну 0,25 %-10,0 як компонента комбінованої анестезії з інгаляційною. Запропонована схема дозволяє скоротити дозу севофлюрану під час анестезії, а також достовірно позитивно впливає на якість перебігу післяопераційного періоду, особливо у першу добу (показник болю за візуальною аналоговою шкалою нижче, час першої потреби у знеболенні більш відтермінований; потреба у внутрішньом'язовому введенні морфіну нижча, небажані ефекти, такі як післяопераційна нудота та блювання виникають рідше, що сприймається пацієнтами більш комфортно). Отже, використання морфіну інтратекально, хоча і є off-label, дозволяє притримуватись концепції мультимодальної анестезії і покращувати результати періопераційного ведення пацієнтів, котрим виконується тотальна абдомінальна гістеректомія.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 13.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 19.03.2025

Прийнято до друку / Accepted: 27.03.2025

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2025

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. MD William A. Cliby, Total abdominal hysterectomy, PMID: 9155937 DOI: 10.1016/s0950-3552(97)80051-x
2. Godfrey Jacob Chale, Rashid Mohammed Salim, Kelvin Melkizedeck Leshabari Clinical indications for total abdominal hysterectomy among women seen in Dar es Salaam regional referral hospitals, Tanzania: a prospective, observational hospital-based study PMID: 33520079 PMID: PMC7825369 DOI: 10.11604/pamj.2021.38.10.17695
3. Johanna W M Aarts, Theodoor E Nieboer, Neil Johnson, Emma Tavender, Ray Garry, Ben Willem J Mol, Kirsten B Kluivers Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease Cochrane Database Syst Rev 2015 Aug 12;2015(8):CD003677. doi: 10.1002/14651858.CD003677.pub5.
4. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials Meylan, N. et al. British Journal of Anaesthesia, 2009, Volume 102, Issue 2, 156 – 167 DOI: 10.1093/bja/aen368
5. Zheng Niu MD, Xiuxiu Gao MD, Zeshu Shi MD Tianyu Liu MD, Min Wang M, Lulu Guo MD, Dunyi Qi MD (Associate Professor). Effect of total intravenous anesthesia or inhalation anesthesia on postoperative quality of recovery in patients undergoing total laparoscopic hysterectomy: A randomized controlled trial DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110374
6. Intrathecal hydrophilic opioids for abdominal surgery: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis Volume 125, Issue 3p358-372September 2020
7. Kunst AM, Wulf H, Stegemann B, Fiehn A Intraoperative guidance of anesthesia: Analgesie Nociception Index (ANI) vs. standard care for hysterectomy under anesthesia with sevoflurane : A randomized controlled simple blinded study on intraoperative opioid consumption, postoperative pain and patient satisfaction Die Anaesthesiologie, 07 June 2023, 72(7):477-487 https://doi.org/10.1007/s00101-023-01288-y
8. Shen, C., Panda, S., & Vogelstein, J. T. (2021). The Chi-Square Test of Distance Correlation. Journal of Computational and Graphical Statistics, 31(1), 254–262. https://doi.org/10.1080/10618600.2021.1938585
9. Mishra P, Pandey CM, Singh U, Gupta A, Sahu C, Keshri A. Descriptive statistics and normality tests for statistical data. Ann Card Anaesth. 2019;22(1):67-72. doi: 10.4103/aca.ACA_157_18.
10. Kim TK. T-test as a parametric statistic. Korean J Anesthesiol. 2015;68(6):540-546. doi: 10.4097/kjae.2015.68.6.540.
11. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? Int J Med Sci. 2020;17(3):332-337. doi: 10.7150/ijms.39367.
12. Moutachakkir M, Hanchi AL, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. Ann Biol Clin (Paris). 2017;75(2):225-229. doi: 10.1684/abc.2017.1232.
13. Dexter F. Wilcoxon-Mann-Whitney test used for data that are not normally distributed. Anesth Analg. 2013;117(3):537-538. doi: 10.1213/ANE.0b013e31829ed28f.
14. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, et al. The analgesia nociception index: a pilot study to evaluate a new pain parameter during labor. Int J Obstet Anesth. 2012;21:146-151.
15. Wan, X., Wang, W., Liu, J. et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol 14, 135 (2014). https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135
16. Fallon, Frances, Aneurin Moorthy, Conor Skerritt, Gillian G. Crowe, and Donal J. Buggy. 2024. "Latest Advances in Regional Anaesthesia" Medicina 60, no. 5: 735. https://doi.org/10.3390/medicina60050735
17. Multimodal Analgesia O'Neill, Archana et al. Anesthesiology Clinics, 2022, Volume 40, Issue 3, 455 – 468 DOI: 10.1016/j.anclin.2022.04.002
18. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials Meylan, N. et al. British Journal of Anaesthesia, 2009, Volume 102, Issue 2, 156 – 167 DOI: 10.1093/bja/aen368.

OSADCHA V.V., KOBELYATSKY Y.Y.

EFFECTS OF INTRATHECAL MORPHINE ADMINISTRATION IN PATIENTS UNDERGOING TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY

Introduction. Hysterectomy is one of the most common gynecological operations, second only to cesarean section, which is performed to treat many diseases of the female reproductive system. Therefore, it is extremely important to help women undergo this operation with the most «gentle» course of the peri- and postoperative period.

Objective. The aim was to determine and investigate the effects of intrathecal morphine administration and to conclude whether intrathecal morphine improves the quality of the peri- and postoperative period.

Materials and methods. The results of surgical treatment of 38 women who underwent total abdominal hysterectomy with the use of intrathecal morphine in the Dnipro Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnykov of the Dnipropetrovsk Regional Council. The authors declare absent of interests conflict.

Results and discussion. The inclusion of intrathecal morphine at a dose of 100 µg as a component of combined anesthesia with inhalation in total abdominal hysterectomy allows to reduce the dose of sevoflurane during anesthesia compared to the use of purely endotracheal anesthesia, and significantly improves the quality of the postoperative period. The installation of an epidural catheter, as an addition, allows to significantly prolong the time to the first use of analgetics in the postoperative period, eliminates the use of intramuscular morphine and minimizes VAS scores, but is more expensive.

Conclusion: Thus, intrathecal administration of morphine contributes to a subjectively more comfortable postoperative period for patients, accelerated rehabilitation of patients, and increased satisfaction with the hospital stay.

Keywords: hysterectomy, intrathecal opioids, pain, analgesia, epidural analgesia.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:
ОСАДЧА В.В. – концепція дослідження, аналіз даних,
КОБЕЛЯЦЬКИЙ Ю.Ю. – клінічні дослідження, статистичний аналіз.