

Галантамин в профилактике и лечении послеоперационного илеуса

М. А. Данилов, И. А. Тулина, В. И. Стамов, П. В. Царьков

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель исследования: сравнение эффективности и безопасности неостигмина и галантамина в лечении и профилактике послеоперационного илеуса.

Дизайн: проспективное одноцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которым выполняли различные хирургические вмешательства на толстой кишке. Больные были разделены на две группы: первая группа в раннем послеоперационном периоде получала галантамин, а вторая — неостигмин. Использовали стандартные клинические, лабораторные и инструментальные методы диагностики и оценки состояния пациентов.

Результаты. Средняя продолжительность послеоперационного илеуса при применении галантамина и неостигмина статистически значимо не отличалась. Однако разрешение пареза в течение первых суток после операции статистически значимо чаще наступало в группе галантамина, чем в группе пациентов, которым вводили неостигмин. Побочные эффекты от проводимой терапии антихолинэстеразными препаратами отмечены у 57% пациентов, причем чаще у больных, получавших неостигмин (67%), чем у тех, кому вводили галантамин (47%), хотя данное различие и не является статистически значимым. Выраженность серьезных побочных эффектов (тошноты, брадикардии) у пациентов, принимавших галантамин, была статистически значимо значительно меньше, чем при использовании неостигмина.

Заключение. Галантамин по сравнению с неостигмином является более эффективным и безопасным препаратом для уменьшения продолжительности послеоперационного пареза кишечника, так как позволяет купировать симптомы илеуса в течение первых суток после операции у большинства пациентов.

Ключевые слова: послеоперационный илеус, галантамин, послеоперационный парез кишечника.

Одной из наиболее актуальных проблем колоректальной хирургии является послеоперационный парез кишечника (илеус). Термин «послеоперационный илеус» неоднозначен и в некоторой степени противоречив. С одной стороны, он может означать «обязательное» нарушение моторики ЖКТ после операции, которое не требует специальных мероприятий для разрешения, с другой — клинически значимую кишечную непроходимость, которая может длиться несколько дней, существенно увеличивая число койко-дней и стоимость лечения. Мероприятия по профилактике пареза кишечника должны проводиться на всех этапах хирургического лечения и включать адекватное обезболивание, коррекцию водно-электролитного и белкового дефицита, восполнение ОЦК, антибиотикотерапию. Одно из значимых звеньев цепи лечебных мероприятий — стимуляция моторики кишечника.

В настоящее время препаратом выбора для профилактики и лечения послеоперационного пареза кишечника в нашей стране считается неостигмина бромид, который рутинно используется с первых послеоперационных суток. К несомненным достоинствам этого антихолинэстеразного препарата можно отнести его доказанную эффективность и дешевизну. Однако клиницистам хорошо известны и его недостатки: появление тошноты, рвоты и болевого синдрома в виде колики, а также внекишечной симптоматики — брадикардии и тремора рук и ног. Это ограничивает область применения неостигмина бромида. Возможной альтернативой

может стать галантамин (Нивалин), который ранее применяли в анестезиологии как препарат для проведения декураризации и в неврологии при лечении болезни Альцгеймера, детского церебрального паралича, олигофрении и т. д., а затем в урологии для лечения атонии мочевого пузыря. Относительно недавно этот препарат стали использовать в абдоминальной хирургии для профилактики и лечения послеоперационного пареза кишечника.

Анализ литературы и электронных медицинских баз данных (PubMed, Medline, Science Direct) показал отсутствие исследований, целью которых была бы сравнительная оценка эффективности и безопасности галантамина и других антихолинэстеразных препаратов в профилактике послеоперационного пареза ЖКТ.

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность препаратов неостигмина и галантамина для профилактики и лечения послеоперационного илеуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одноцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование. Оно выполнено на базе клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова с сентября по декабрь 2013 г. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которым выполняли различные хирургические вмешательства на

Данилов Михаил Александрович — к. м. н., ассистент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119992, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2. E-mail: kafedra@proctosite.ru

Стамов Виталий Иванович — нд. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119992, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2. E-mail: kafedra@proctosite.ru

Тулина Инна Андреевна — к. м. н., доцент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии Института профессионального образования, заведующая отделением онкологической колопроктологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119992, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2. E-mail: kafedra@proctosite.ru

Царьков Петр Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой колопроктологии и эндоскопической хирургии Института профессионального образования, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119992, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2. E-mail: kafedra@proctosite.ru

толстой кишке. Больные были разделены на две группы: первая группа в раннем послеоперационном периоде получала галантамин, а вторая — неостигмин.

Критерии включения пациентов в исследование:

- соматический статус пациента 1–3 по шкале American Society of Anaesthesiologists;
- ИМТ не более 30 кг/м²;
- плановое резекционное оперативное вмешательство на толстой кишке (тотальная/субтотальная колэктомия, правосторонняя, левосторонняя гемиколэктомия, резекция левых отделов ободочной кишки, сигмоидэктомия, передняя резекция, низкая передняя резекция, брюшно-анальная резекция прямой кишки);
- отсутствие кишечной непроходимости любого генеза до операции;
- отсутствие противопоказаний к назначению антихолинэстеразных препаратов (брадикардии, атриовентрикулярной блокады, бронхиальной астмы и т. д.).

Критериями исключения были:

- экстренное повторное оперативное вмешательство в раннем послеоперационном периоде;
- развитие аллергии или непереносимости любого из компонентов терапии в послеоперационном периоде.

В качестве первичной конечной точки оценивали разрешение послеоперационного пареза кишечника в течение первых 24 часов после операции.

Вторичными конечными точками выступали:

- длительность послеоперационного пареза кишечника;
- время от момента операции до отхождения первых газов;
- время от момента операции до первого стула;
- время от момента операции до первого приема пищи;
- частота послеоперационных осложнений;
- частота рецидивирующего послеоперационного пареза кишечника.

В исследовании использовали общепринятые определения, выработанные на основании систематического обзора литературы и глобального опроса специалистов [16].

Послеоперационный илеус (парез) кишечника — время от операции до наступления следующих событий: отхождения газов или стула; возвращения способности принимать пищу через рот. Оба этих события должны произойти в течение четырех суток после операции.

Пролонгированный послеоперационный илеус (парез) кишечника — на четвертые и более сутки после операции отмечается наличие двух или более из нижеперечисленных состояний, но при этом «послеоперационный илеус», описанный выше, не разрешился. Наблюдаются:

- тошнота или рвота;
- неспособность принимать пищу более 24 часов;
- отсутствие отхождения газов более 24 часов;
- вздутие живота;
- рентгенологическое подтверждение.

Рецидивирующий послеоперационный илеус (парез) кишечника — после явного разрешения послеоперационного илеуса, как описано выше, наблюдаются два или более из следующих состояний:

- тошнота или рвота;
- неспособность принимать пищу более 24 часов;
- отсутствие отхождения газов более 24 часов;
- вздутие живота;
- рентгенологическое подтверждение.

Учитывая, что будет использоваться непараметрический анализ (точный тест Фишера) и для подтверждения нулевой гипотезы с силой исследования 0,8 и вероятностью ошибки I рода 0,05 необходимое число пациентов в каждой группе должно составлять не менее 28, общий размер выборки — 56 человек. Принимая во внимание возможную вероятность выбытия пациентов из исследования (от 5 до 10%), решено размер выборки увеличить до 60 человек (рис. 1). При расчете выборки мы исходили из предположения, что разрешение послеоперационного пареза кишечника в течение первых суток после операции наступит у 75% пациентов первой группы и у 35% больных второй группы. Таким образом, разница в частоте разрешения пареза в течение первых суток между группами составит 40%.

В первую группу вошли 30 человек, которые получали галантамина гидробромид, во вторую группу — 30 больных, которым проводили терапию неостигмина сульфатом. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу (13 мужчин в первой группе и 18 мужчин — во второй) и возрасту (60 ± 16 лет — средний возраст участников первой группы, 57 ± 17 лет — второй группы). Характеристика перенесенных ими операций представлена в табл. 1.

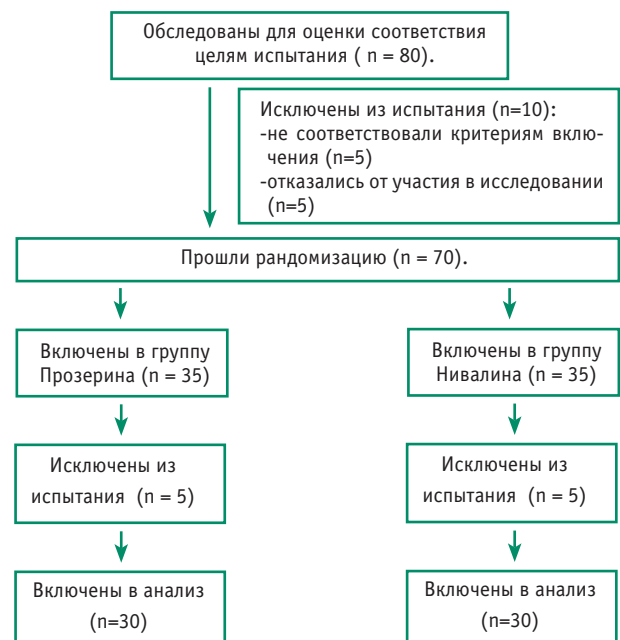
Между пациентами обеих групп также не было различий по средней продолжительности наркоза (270 ± 114 мин и 236 ± 96 мин в первой и второй группах соответственно) и операций (237 ± 108 мин и 200 ± 86 мин в первой и второй группах соответственно).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность медикаментозной профилактики послеоперационного пареза кишечника антихолинэстеразными препаратами

У всех пациентов послеоперационный парез кишечника разрешился в течение четырех суток после операции, ни у одного больного как первой, так и второй группы не отмечалось пролонгированного илеуса. Средняя продолжительность послеоперационного илеуса при применении

Рис. 1. Характеристика отбора пациентов для исследования



галантамина и неостигмина статистически значимо не отличалась ($30,0 \pm 8,1$ ч и $34,4 \pm 11,6$ ч соответственно). Однако разрешение пареза в течение первых суток после операции статистически значимо чаще наступало в группе галантамина (у 19 больных, 63,3%), чем в группе пациентов, которым вводили неостигмин (10 больных, 33,3%) ($p = 0,03$). При этом отмечено, что в первой группе разрешение пареза у подавляющего числа больных (у 28) происходило в течение первых 36 часов после операции, а к 48 часам оно наступило у всех больных первой группы. В то же время при использовании неостигмина окончательно (т. е. у всех 30 больных группы) парез разрешился лишь к сроку 60 ч после операции (рис. 2).

При этом установлено, что первое отхождение газов, так же как и первое отхождение стула, при применении галантамина происходит статистически значимо раньше, чем при использовании неостигмина (табл. 2).

Обращает на себя внимание, что все основные события, являющиеся компонентами процесса разрешения пареза

кишечника (появление первых газов, стула), при применении галантамина статистически значимо чаще наступают в течение первых суток после операции, чем при использовании неостигмина (табл. 3).

Кроме того, в группе больных, получавших галантамин, не отмечено ни одного эпизода рецидивирующего пареза кишечника, в то время как при применении неостигмина у 4 пациентов зафиксировано данное явление, потребовавшее повторного применения специфической терапии ($p = 0,03$).

Таблица 2

Эффективность медикаментозной профилактики послеоперационного пареза кишечника

Показатель, ч	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)	P
Время до восстановления перистальтики	$15,6 \pm 7,8$	$13,2 \pm 4,8$	0,082
Время до первого отхождения газов	$22,4 \pm 9,8$	$29,6 \pm 13,6$	0,036
Время до первого стула	$34,8 \pm 14,2$	$43,2 \pm 16,5$	0,041
Время до первого приема пищи	$26,4 \pm 6,1$	$26,8 \pm 5,1$	0,644

Рис. 2. Сроки разрешения послеоперационного пареза кишечника на фоне терапии антихолинэстеразными препаратами

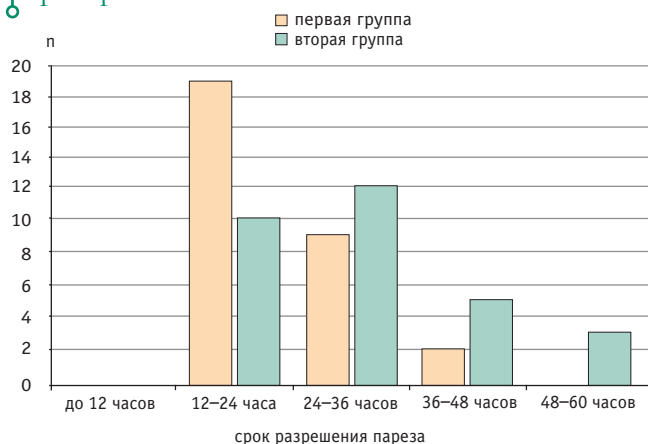


Таблица 1

Операции, проведенные пациентам, участвовавшим в исследовании, n

Характеристика операций	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)
Передняя/низкая передняя резекция прямой кишки	9	10
Резекция сигмовидной кишки	5	5
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	4	4
Гемиколэктомия/тотальная колэктомия	3	2
Закрытие илеостомы/колостомы	8	6
Удаление рецидива опухоли с резекцией ободочной кишки	1	2
Эвисцерация малого таза	–	1
Операции с превентивной стомой	15	11
Операции с применением лапароскопического доступа	11	14

Таблица 3

Показатели работы кишечника в зависимости от времени после операции, n

События	Временной интервал, ч	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)
Время регистрации первой перистальтики	до 24	28	29
	до 48	30	30
Время появления первых газов	до 12	11	7
	до 24	24*	16
	до 36	29	24
	до 48	30	29
	до 60	30	30
Время появления первого стула	до 12	1	2
	до 24	16**	7
	до 36	20	13
	до 48	26	23
	до 60	30	27
Время первого приема пищи	до 12	1	0
	до 24	27***	18
	до 36	29	27
	до 48	30	30

* P = 0,05.

** P = 0,03.

*** P = 0,01.

Безопасность медикаментозной профилактики послеоперационного пареза кишечника антихолинэстеразными препаратами

Побочные эффекты проводимой терапии антихолинэстеразными препаратами отмечены у 34 (57%) человек, причем чаще у пациентов, получавших неостигмин (67%), чем в группе галантамина (47%), хотя данное различие и не является статистически значимым. Наиболее распространенным побочным эффектом при приеме неостигмина была тошнота, наблюдавшаяся у 47% пациентов группы (табл. 4).

В группе галантамина тошнота имела место значительно реже, чем при использовании неостигмина (23,3% против 46,7%, $p = 0,052$), более редкими явлениями были также рвота (16,7% против 26,7%) и метеоризм (20,0% против 26,7%), хотя данные различия статистически не значимы. У 30% пациентов, получавших галантамин, наблюдалась кратковременная икота, тогда как при использовании неостигмина икоты не отмечалось. Применение неостигмина в 23,3% наблюдений сопровождалось развитием брадикардии менее 50 уд/мин, а в группе пациентов, получавших галантамин, брадикардии не было.

Частота послеоперационных осложнений у всех пациентов составила 15% и статистически не отличалась между группами — 5 (16,7%) случаев в первой и 4 (13,3%) случая в второй группе. Нагноение послеоперационной раны отмечено у 3 (10%) пациентов первой и у 1 (3%) больного второй группы. Частота несостоятельности межкишечных анастомозов оценивалась только у пациентов, перенесших вмешательство с формированием анастомозов, и также статистически не отличалась между группами — 2 из 21 (9,5%) случая в первой и 1 из 17 (5,9%) случаев во второй группе. У одной пациентки второй группы, перенесшей комбинированную экстралеваторную экстирпацию прямой кишки, отмечена несостоятельность швов влагиалища.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дезорганизация работы желудка, тонкой и толстой кишок в раннем послеоперационном периоде становится причиной различных нарушений в деятельности ЖКТ [3, 4, 5]. Парез кишечника является вторым по частоте осложнением в абдоминальной хирургии после инфекционных [7] и самым распространенным осложнением, приводящим к увеличению

длительности пребывания пациента в стационаре и расходов на его лечение [10, 14, 15]. Частота возникновения пареза кишечника в послеоперационном периоде по различным данным колеблется от 3 до 32%, однако эти показатели могут быть явно заниженными [6].

Хотя имеется немало исследований, целью которых было изучение тактики ведения пациентов с парезом кишечника и сравнение различных методик лечения этого состояния, существует относительная неопределенность в терминологии, которая затрудняет сравнение их результатов. В различных клиниках, хирургических и реанимационных школах и даже странах и культурах термины «послеоперационный парез» или «послеоперационный илеус» могут трактоваться совершенно по-разному. Именно поэтому в настоящей работе были использованы определения, выработанные в консенсусе нескольких сотен хирургов и реаниматологов из разных стран [16]. Данное определение основано на комплексной оценке нескольких важных объективных признаков функционирования ЖКТ (отхождения газов и стула, возможности приема пищи через рот, отсутствия тошноты, рвоты, задержки стула и газов, рентгенологических признаков непроходимости кишечника). Согласно данному консенсусу, длительность нарушения работы ЖКТ, проявляющегося в отсутствии газов, стула и невозможности приема пищи через рот (послеоперационный парез или илеус), не должна превышать четырех суток после окончания операции. По сложившейся в нашей стране практике в течение этого времени пациент, как правило, находится в палате интенсивной терапии, так как ему требуется пролонгированная симптоматическая и патогенетическая терапия, что значительно увеличивает экономические затраты на лечение, количество послеоперационных койко-дней и послеоперационных осложнений.

При неосложненном течении и адекватном ведении послеоперационного периода восстановление двигательной функции желудка и кишечника у подавляющего большинства пациентов происходит без какого-либо специального лечения в течение первых двух-трех суток после операции [1, 2]. Этому также способствует внедрение протоколов Fast-track в хирургии (протоколов ускоренной реабилитации пациентов), которые подразумевают применение лапароскопических технологий, эпидуральной анестезии, раннюю активизацию пациента, отсутствие назогастрального дренирования, дренажей, раннее кормление, минимизацию инфузионной терапии. Стимуляция моторики кишечника, как в условиях стандартного протокола ведения пациента, так и при применении протокола Fast-track, может играть дополнительную положительную роль, уменьшая длительность послеоперационного пареза кишечника, позволяя пациентам как можно раньше вернуться к относительно нормальной жизни — активизироваться и принимать пищу через рот.

Медикаментозная профилактика послеоперационного пареза кишечника осуществляется с помощью различных препаратов: в странах западной Европы и США применяют антагонисты опиоидных рецепторов, в нашей стране препарат выбора традиционно считается антихолинэстеразный препарат неостигмина бромид (Прозерин). Кроме него, существуют и другие антихолинэстеразные лекарства, применяемые в медицинской практике, такие как пиридостигмин (Калимин, AWD pharma GmbH, Германия или Местинон, F. Hoffmann La Roche Ltd., Швейцария), дистигмин (Убретид, Nikomed, Австрия), галантамин (Нивалин, Sopharma, Болгария или Реминил, Jansseg-CILAG). Убретид,

Таблица 4

Побочные эффекты антихолинэстеразных препаратов, n

Побочный эффект	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)
Тошнота	7	14*
Рвота	5	8
Икота	9	— **
Метеоризм	6	8
Гиперсаливация	1	1
Тремор	—	2
Брадикардия	—	7***

* $P = 0,052$.

** $P = 0,002$.

*** $P = 0,008$.

Местинон и Калимин в настоящее время не используются на территории России, Реминил является дорогостоящим препаратом, и поэтому отечественные лечебные учреждения не используют его для профилактики послеоперационного пареза кишечника. Прозерин — самый доступный антихолинэстеразный препарат, однако, помимо доказанного эффекта и дешевизны, он обладает большим количеством побочных эффектов и противопоказаний, что ограничивает область его применения.

Галантамин впервые нашел себе применение в анестезиологии, где его использовали для проведения декураризации. Кроме того, он использовался в неврологии при лечении болезни Альцгеймера, детского церебрального паралича, олигофрении и некоторых других болезней. Затем галантамин вошел в урологическую практику, где с успехом применялся для лечения атонии мочевого пузыря. Относительно недавно его стали использовать в абдоминальной хирургии для профилактики и лечения послеоперационного пареза кишечника. В отличие от четвертичных аммониевых соединений, у галантамина действие развивается несколько медленнее, но оно более продолжительное, препарат также имеет менее выраженный мускариновый и парасимпатический эффект с сочетанием с низкой кардиотоксичностью.

Несмотря на широкое применение неостигмина для профилактики послеоперационного илеуса, имеется очень ограниченный круг данных, свидетельствующих о его эффективности [9, 13, 17]. В доступной нам научной литературе мы не встретили исследований, посвященных изучению эффективности галантамина при профилактике послеоперационного пареза кишечника, а также сравнению эффектив-

ности неостигмина и галантамина у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости.

Проведенное нами исследование было направлено на сравнение эффективности двух антихолинэстеразных препаратов в качестве стимуляторов кишечной перистальтики с целью уменьшения длительности послеоперационного пареза кишечника. Оба препарата использовались на фоне внедрения элементов протокола Fast-track в хирургии: рутинного использования эпидуральной анестезии, ограничения объема периоперационной инфузии, минимального применения опиоидных анальгетиков, удаление назогастрального зонда сразу по завершении операции, ранней активизации и кормления пациента.

Нами было показано, что при введении антихолинэстеразных препаратов в рамках протокола периоперационного ведения пациентов с элементами Fast-track средняя продолжительность послеоперационного пареза кишечника не превышает полутора суток. В другом, ранее проведенном исследовании, изучавшем влияние мультимодального протокола периоперационного ведения пациентов, перенесших различные колоректальные операции, который также включал элементы Fast-track и применение антагонистов опиоидных рецепторов, авторами было продемонстрировано, что средняя продолжительность пареза кишечника составляет трое суток [12]. Это демонстрирует эффективность медикаментозной профилактики послеоперационного илеуса с помощью антихолинэстеразных препаратов.

Наше исследование установило, что галантамин позволяет разрешить парез в статистически значимо более ранние сроки, чем традиционно применяемый в отечественной практике неостигмин. Прежде всего, это проя-

ПОКАЗАНИЯ

В неврологии:

- травматические повреждения нервной системы;
- детский церебральный паралич;
- заболевания спинного мозга (миелит, полиомиелит, полиомиелитная форма клещевого энцефалита);
- невриты, полиневриты, полиневропатия, полирадикулоневрит;
- синдром Гийена-Барре;
- идиопатический парез лицевого нерва;
- миопатия;
- ночное недержание мочи.

В анестезиологии и хирургии:

- в качестве антагониста недеполярирующих миорелаксантов;
- для лечения послеоперационной атонии кишечника и мочевого пузыря.

В физиотерапии:

- в виде ионофореза при заболеваниях периферической нервной системы.

В токсикологии:

- интоксикация холиноблолирующими лекарственными средствами, морфином и его аналогами;

В рентгенологии:

- для улучшения качества функциональной диагностики состояния пищеварительной системы и желчного пузыря.



НИВАЛИН

галантамина гидробромид

Фармакологическое действие

Обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы. Облегчает проведение нервных импульсов в области нервно-мышечных синапсов; усиливает процессы возбуждения в рефлекторных зонах спинного и головного мозга, хорошо проникает через ГЭБ.

Повышает тонус и стимулирует сокращение гладкой и скелетной мускулатуры, секрецию пищеварительных и потовых желез, восстанавливает нервно-мышечную проводимость, блокированную курареподобными миорелаксантами недеполяризирующего типа.

Вызывает миоз, спазм аккомодации, снижает внутриглазное давление при закрытоугольной глаукоме.

№ ПН008777 от 26.08.2005 г.



вилось в существенном сокращении времени появления первых газов и стула, а также времени первого приема пищи и, как следствие, в уменьшении средней продолжительности пареза кишечника после операции. Эти различия особенно четко наблюдаются в первые 24 часа от момента перевода пациента из операционной в отделение реанимации. Доля пациентов, у которых в течение первых суток после операции были зафиксированы отхождение газов, появление стула и начало энтерального питания, статистически значимо больше в группе, получавшей галантамин. Это подтверждает, что он является значительно более эффективным средством профилактики послеоперационного пареза кишечника, чем традиционно применяемый неостигмин, так как позволяет купировать явления илеуса у значительного числа пациентов в первые 24 часа после операции.

Разрешение послеоперационного пареза в течение первых послеоперационных суток играет важную роль в обеспечении ускоренной реабилитации пациентов, позволяя уже в ранние сроки после операции осуществлять максимально полную активизацию пациента, переход к самообслуживанию, перевод больного на полное энтеральное питание и отказ от медикаментозной поддержки, осуществляемой парентеральным путем. Это может способствовать значительному сокращению длительности пребывания пациента в стационаре, улучшению эмоционального восприятия процесса лечения и более полной удовлетворенности им.

Кроме того, более высокая эффективность галантамина по сравнению с неостигмином подтверждается тем фактом, что ни у одного пациента, получавшего галантамин, не было отмечено эпизодов рецидива пареза кишечника, в то время как в группе неостигмина возврат клинических проявлений илеуса наблюдался у четырех больных, то есть статистически значимо чаще. Данным пациентам потребовалось проведение активной симптоматической инфузионной терапии и повторной стимуляции кишечника. Это привело к ограничению режима активизации пациентов, потребовало проведения дополнительных методов диагностики, что повлекло за собой увеличение стоимости лечения.

Тем не менее следует отметить, что, несмотря на доказанные явные преимущества использования антихолинэстеразных препаратов с целью уменьшения продолжительности послеоперационного пареза кишечника, имеются противники их широкого применения в послеоперационном периоде после вмешательств, сопровождавшихся формированием межкишечных анастомозов. Это связано с довольно распространенным мнением, что активная стимуляция перистальтики кишечника может привести к увеличению частоты несостоятельности хирургически сформированных анастомозов. В опубликованных исследованиях имеются противоречивые данные, касающиеся оценки безопасности применения антихолинэстеразных препаратов в раннем послеоперационном периоде после вмешательств, сопровождавшихся формированием межкишечных соустьев. Так, одна из ранних работ, опубликованная в 1968 г., демонстрирует, что у тех больных неспецифическим язвенным колитом, которым во время операции тотальной колэктомии проводилось интраоперационное введение неостигмина (во время анестезии с целью декураризации), наблюдалась более высокая частота несостоятельности илеоректальных анастомозов (36%) по сравнению с пациентами, кому неостигмин не вводили (4%) [8].

С другой стороны, недавно проведенное экспериментальное исследование на крысах показало, что протокол

периоперационного ведения, включающий профилактику послеоперационного пареза с помощью неостигмина, сопровождается более быстрым заживлением межкишечных анастомозов, чем схема лечения без использования неостигмина [11]. Проведенное нами клиническое исследование позволило подтвердить, что применение антихолинэстеразных препаратов не приводит к значимому увеличению частоты несостоятельности межкишечных анастомозов — данный показатель при применении как неостигмина, так и галантамина не превышает 10%. Кроме того, не происходит увеличения частоты других хирургических осложнений. Это позволяет констатировать относительную безопасность применения антихолинэстеразных препаратов в раннем послеоперационном периоде после вмешательств, сопровождающихся формированием межкишечных анастомозов. Однако для окончательного ответа на вопрос о влиянии антихолинэстеразных препаратов на частоту их несостоятельности требуется проведение более масштабных рандомизированных исследований, первичной конечной точкой которых будет оценка хирургических осложнений при применении антихолинэстеразных препаратов.

Следует обратить внимание на то, что в проведенном нами исследовании при использовании галантамина частота выраженных побочных эффектов была значительно меньше, чем при применении неостигмина. У 50% пациентов, получавших неостигмин, имела место тошнота, у трети — рвота и метеоризм, что сильно сказывалось на качестве жизни пациентов, требовало проведения симптоматической терапии, снижало способность к самообслуживанию, затрудняло и задерживало начало раннего энтерального питания и активизацию больного. Серьезным побочным эффектом неостигмина, который наблюдался практически у четверти пациентов (23%), получавших данный препарат, была выраженная брадикардия. Следует отметить, что ни у одного пациента в группе галантамина не было отмечено урежения частоты сердечных сокращений до 50 уд/мин и менее. Данный побочный эффект терапии может стать жизнеугрожающим в условиях, когда пациент находится вне пределов палаты интенсивной терапии без постоянного мониторинга сердечной деятельности. Особенно это опасно для пожилых людей, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания с нарушениями ритма сердца.

Несмотря на то что у трети больных, получавших галантамин, наблюдалась кратковременная икота, данный побочный эффект терапии имел только психологическое негативное влияние на пациентов, но не затруднял их раннюю активизацию и не препятствовал началу энтерального питания. Кроме того, в ходе исследования была проведена коррекция дозы и пути введения галантамина с целью уменьшения данного нежелательного явления. По предварительно полученным данным, внутримышечное или пероральное введение галантамина сопровождается уменьшением частоты икоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, галантамин по сравнению с неостигмином более эффективен в отношении уменьшения продолжительности послеоперационного пареза кишечника, так как позволяет купировать симптомы илеуса в течение первых суток после операции у большинства пациентов. При применении галантамина не отмечается эпизодов рецидивного пареза кишечника, а выраженность серьезных побочных эффектов (тошноты, брадикардии) значительно меньше, чем при использовании неостигмина. Терапия антихолинэсте-

разными препаратами не приводит к увеличению частоты несостоятельности межкишечных анастомозов, однако тре-

буются дальнейшие исследования, направленные на более детальное изучение этого вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брискин Б. С. Лечение больных с нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника // *Хирургия*. 1986. № 3. С. 11–15.
2. Гальперин Ю. М. Парезы, параличи и функциональная непроходимость кишечника. М.: Медицина, 1975. 217 с.
3. Грибков, Ю. И. Урбанович, А. С. Ранняя диагностика и лечение послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта // *Хирургия*. 1992. № 2. С. 120–123.
4. Закиров Д. Б. Оценка моторно-эвакуаторной функции органов желудочно-кишечного тракта у хирургических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 23 с.
5. Черпак Б. Д. Профилактика и лечение послеоперационных парезов и параличей пищеварительного канала: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1988. 44 с.
6. Baig M. K., Wexner S. D. Postoperative ileus: a review // *Dis. Colon. Rectum*. 2004. Vol. 47. N 4. P. 516–526.
7. Baker L. W., Webster D. R. Postoperative intestinal motility. An experimental study on dogs // *Br. J. Surg.* 1968. Vol. 55. N 5. P. 374–378.
8. Bell C. M., Lewis C. B. Effect of neostigmine on integrity of ileorectal anastomoses // *Br. Med. J.* 1968. N 3. P. 587–588.
9. De Giorgio R., Knowles C. H. Acute colonic pseudo-obstruction // *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. N 3. P. 229–239.
10. Doorly M. G., Senagore A. J. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus // *Surg. Clin. North. Am.* 2012. Vol. 92. N 2. P. 259–272.
11. Emirleroglu M., Ekcı B., Durgun V. The effect of neostigmine on postoperative ileus and the healing of colon anastomoses // *Bratisl. Lek. Listy*. 2011. Vol. 112. N 6. P. 309–313.
12. Khoo C. K., Vickery C. J., Forsyth N., Vinall N.S. et al. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer // *Ann. Surg.* 2007. Vol. 245. N 6. P. 867–872.
13. Ponc R. J., Saunders M. D., Kimmey M. B. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. N 3. P. 137–141.
14. Senagore A. J. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007. Vol. 64. N 20. Suppl. 13. P. S3–7.
15. Senagore A. J. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2010. N 3. P. 87–89.
16. Story S. K., Chamberlain R. S. A comprehensive review of evidence-based strategies to prevent and treat postoperative ileus // *Dig. Surg.* 2009. Vol. 26. N 4. P. 265–75.
17. Van der Spoel J. I., Oudemans-van Straaten H. M., Stoutenbeek C. P., Bosman R. J. et al. Neostigmine resolves critical illness-related colonic ileus in intensive care patients with multiple organ failure — a prospective, double-blind, placebo-controlled trial // *Intensive Care Med.* 2001. Vol. 27. N 5. P. 822–827. ■