

# НЕОСТИГМИН В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАРЕЗА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (Метаанализ и систематический обзор литературы)

Хомяков Е.А., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва  
(директор – д.м.н., профессор Ю.А.Шелыгин)

*[Ключевые слова: послеоперационный парез, неостигмин, парез ЖКТ]*

## NEOSTIGMINE FOR TREATMENT AND PROPHYLACTIC OF POSTOPERATIVE ILEUS (A meta-analysis and systematic review)

Khomaykov E.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

*[Key words: ileus, colonic pseudo-obstruction, neostigmine]*

Адрес для переписки: Хомяков Е.А., ФГБУ «ГНЦК им.А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва,  
123423, тел. 8-499-199-04-09, e-mail: info@gncr.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационный парез ЖКТ – одно из наиболее распространенных осложнений в колоректальной хирургии. Возникает, по независимым данным, в 10-17% случаев после полостных вмешательств [14,18,23]. Паралитическая кишечная непроходимость – предиктор длительной госпитализации [19]. Это очевидным образом отражается на стоимости лечения данной категории пациентов [14]. Считается, что в развитии послеоперационного пареза ЖКТ играют роль три основных механизма [1,2]: в послеоперационном периоде происходит активация  $\alpha$ -адренорецепторов, что, в свою очередь, приводит к активизации симпатической нервной системы, которая угнетает перистальтику кишечника; хирургическая травма также способствует активации макрофагов, увеличению количества лейкоцитов и нейтрофильной инфильтрации, что приводит к воспалительному ответу [16,21]; применение наркотических анальгетиков во время операции и в послеоперационном периоде приводит к нарушению работы сфинктеров ЖКТ вследствие неселективного воздействия на опиоидные рецепторы [32]. Адекватной, общепризнанной схемы лечения послеоперационного пареза ЖКТ в настоящее время нет. Неостигмин – антихолинэстеразный

препарат, связывается с молекулами ацетилхолинэстеразы, в результате чего останавливается гидролиз ацетилхолина и усиливается холинергическая передача. Данный препарат широко используется в клинической практике, как в лечении, так и в профилактике послеоперационного пареза ЖКТ. По изучению роли неостигмина в данном контексте было проведено несколько исследований [3,9,10,11,24,27,28]. Полученные результаты весьма противоречивы.

## ЦЕЛЬ

Цель данного метаанализа – на основании имеющихся литературных данных оценить эффективность неостигмина в лечении и профилактике послеоперационного пареза ЖКТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В метаанализ были включены проспективные рандомизированные контролируемые исследования, изучающие влияние неостигмина на кишечную функцию в послеоперационном периоде, опубликованные с января 1986 г. по декабрь 2015 г. К анализу привлекались только опубликованные данные.

Критерии включения: проспективные рандомизированные исследования на взрослых пациентах, перенесших лапароскопическую или открытую операцию на брюшной полости, получавших неостигмин в послеоперационном периоде в качестве профилактики или лечения пареза ЖКТ с последующей оценкой кишечной функции.

Критерии исключения:

1. Ретроспективный дизайн исследований
2. Отсутствие группы контроля
3. Механическая толстокишечная непроходимость
4. Исследования на пациентах после Кесарева сечения и грыжесечения
5. Педиатрические исследования.
6. Синдром Огилви

Оцениваемые показатели:

1. Разрешение симптомов пареза ЖКТ (факт отхождения газов или стула)
2. Сроки отхождения газов в послеоперационном периоде
3. Сроки отхождения стула в послеоперационном периоде
4. Нежелательные явления

Поиск литературы проводился при помощи запроса по ключевым словам: [[Colonic pseudo-obstruction] OR [ACPO] OR [Intestinal paralysis] OR [Ileus]] AND[[Prostigmine] OR [Neostigmine]] по базам данных Medline, Cochrane и Science Direct, без фильтров по языку, дате или статусу публикации. Дополнительные источники были выявлены при помощи ручного поиска по библиографическим

данным обзоров литературы и по запросу в поисковой системе Google. Блок-схема систематического поиска представлена на рисунке 1.

Характеристика исследований, включенных в метаанализ, представлена в таблице 1. Качество каждого исследования оценивали по системе Jadad [15] и CONSORT [29].

В метаанализ включены 6 рандомизированных исследований, из которых 2 посвящены лечению и 3 – профилактике послеоперационного пареза ЖКТ. Сопоставимые нежелательные эффекты приведены в двух из включенных в работу исследований (Табл. 1).

Исследования, включающие пациентов после Кесарева сечения и грыжесечения, были исключены из анализа по причине отсутствия манипуляций с кишкой, а, следовательно, важного компонента послеоперационного пареза ЖКТ – стресс реакции кишечника на вмешательство.

Синдром Огилви – состояние динамической кишечной непроходимости, обусловленное расстройством симпатической иннервации [26]. В данную работу не включались исследования на терапевтических пациентах. Исследование Ponес R.J. и соавт. было исключено из анализа основных оцениваемых показателей, но не было исключено из анализа нежелательных явлений, поскольку включало как послеоперационных больных, так и с нарушением кишечной проходимости на фоне сопутствующих заболеваний [28].

Исследование Orlando E. [27] было исключено

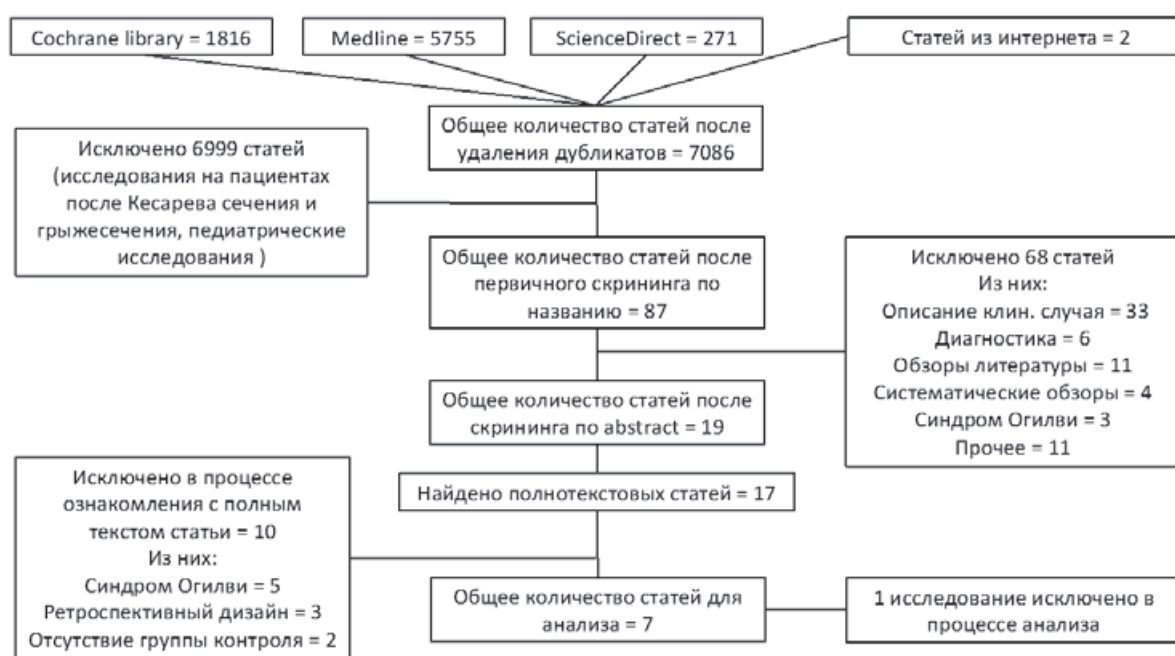


Рисунок 1. Систематический поиск литературы

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в данную работу

**Caliscan E., et al. (2008) [3]**

Материалы и методы	Страна исследования	Турция
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод запечатанных конвертов
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	45
	Количество проанализированных пациентов	34
	Контрольная группа: N (возраст)	16 (63±7)
	Основная группа: N (возраст)	18 (57±8)
	Критерии включения	Пациенты с ASA 1-2, которым планировалось оперативное вмешательство на брюшном отделе аорты по поводу аневризмы или окклюзии
	Критерии исключения	1) Невозможность поставить эпидуральный катетер на уровне T7-T8 2) Пропущенная доза неостигмина
	Операция	На брюшном отделе аорты по поводу аневризмы или окклюзии
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/лечение	Профилактический прием
	Доза	1 мг/кг
	Метод введения	Эпидурально
	Сроки введения	Сразу после операции и каждые 8 часов
Основные оцениваемые показатели	Срок появления перистальтики Срок появления газов Срок первого стула Нежелательные явления Койко-день	
Качество исследования	Jadad	4
	CONSORT	21
Комментарии		

**Ponac R.J., et al. (1999) [28].**

Материалы и методы	Страна исследования	США
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	21
	Количество проанализированных пациентов	21
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	10 (64 (43-83))
	Основная группа: N (возраст)	11 (67 (40-82))
	Критерии включения	Пациенты с острой динамической кишечной непроходимостью с выраженной дилатацией толстой кишки (диаметр слепой кишки более 10 см), при отсутствии механических препятствий, вследствие хирургического вмешательства или сопутствующих заболеваний

из анализа, поскольку основной оцениваемый показатель этого двойного слепого рандомизированного исследования – факт восстановления кишечной функции на 4 сутки после операции.

	Критерии исключения	1) Брадикардия менее 60 уд/мин. 2) Систolicеское давление <90 мм рт. ст. 3) Подозрение на перфорацию толстой кишки 4) Бронхоспазм 5) Прием других прокинетиков (цизаприд или метоклопрамид) 6) Беременность 7) Колоректальный рак 8) Уровень креатинина > 265 мкмоль/л
	Операция	11 человек – после операции, тип вмешательства не указан. Синдром Огилви – 10 человек
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/ лечение	Лечение
	Доза	2,0 мг
	Метод введения	Внутривенно
	Сроки введения	При рентгенологическом подтверждении динамической кишечной непроходимости кишки (диаметр слепой кишки более 10 см) при неэффективной терапии (назогастральный зонд, коррекция водно-электролитных нарушений).
Основные оцениваемые показатели	Газы или стул через 30 мин. после введения Сокращение диаметра толстой кишки Сокращение окружности живота Нежелательные явления	
Качество исследования	Jadad	4
	CONSORT	20
Комментарии	Исключено из анализа сроков восстановления кишечной функции по причине включения пациентов с синдромом Огилви Не исключено из анализа нежелательных явлений	

#### Myrholm T., et al. (1988) [24].

Материалы и методы	Страна исследования	Дания
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	90
	Количество проанализированных пациентов	86
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	44
	Основная группа: N (возраст)	42
	Критерии включения	Отсутствие газов или стула через 48 часов после операции на брюшной полости открытым доступом. Тип операции не указан.
	Критерии исключения	1) Беременность 2) Возраст моложе 18 лет 3) 2 пациента исключены по причине канцелярской ошибки 4) 2 пациента – ошибка рандомизации
	Операция	Операции на желудке – 24 На печени/поджелудочной железе – 16 На кишке – 46. Тип операции не указан.
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/ лечение	Лечение
	Доза	0,5 мг
	Метод введения	Внутримышечно
	Сроки введения	Каждые 3 часа при отсутствии перистальтики через 48 часов после операции

Основные оцениваемые показатели	Газы или стул через 9 ч после введения	
Качество исследования	Jadad	2
	CONSORT	7
Комментарии	Отсутствует рентгенологический контроль	

**Fanaei S.A., et al. (2008) [9].**

Материалы и методы	Страна исследования	Иран
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	42
	Количество проанализированных пациентов	42
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	21 (63±12)
	Основная группа: N (возраст)	21 (65±14)
	Критерии включения	Пациенты с острой динамической кишечной непроходимостью с выраженной дилатацией толстой кишки (диаметр слепой кишки более 10 см), при отсутствии механических препятствий, вследствие хирургического вмешательства
	Критерии исключения	1) Брадикардия менее 60 уд/мин. 2) Систолическое давление <90 мм рт. ст. 3) Подозрение на перфорацию толстой кишки 4) Бронхоспазм 5) Прием других прокинетиков (цизаприд или метоклопрамид) 6) Беременность 7) Колоректальный рак 8) Уровень креатинина > 265 мкмоль/л
	Операция	Простатэктомия – 11 Лап. аппендэктомия – 10 Лап. холецистэктомия – 8 Операции на конечностях – 11 Экспл. лапаротомия – 1 Рассечение спаек – 1
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/лечение	Лечение
	Доза	2,5 мг
	Метод введения	Внутривенно
	Сроки введения	При рентгенологическом подтверждении динамической кишечной непроходимости кишки (диаметр слепой кишки более 10 см) при неэффективной терапии (назогастральный зонд, коррекция водно-электролитных нарушений) в течении 24 часов.
Основные оцениваемые показатели	Газы или стул через 3 ч после введения Сокращение окружности живота Нежелательные явления	
Качество исследования	Jadad	2
	CONSORT	17
Комментарии		

а основной оцениваемый показатель исследования по профилактическому приему неостигмина, включенных в анализ, – сроки отхождения газов или стула.

**Статистический анализ:**

Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis V3.3.

Для бинарных показателей (факт восстановления

Материалы и методы	Страна исследования	Испания
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Openlabel
Пациенты	Общее количество пациентов	100
	Количество проанализированных пациентов	40
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	20
	Основная группа: N (возраст)	20
	Критерии включения	Пациенты после холецистэктомии
	Критерии исключения	1) Прием препаратов наперстянки или верапамила 2) Сердечная недостаточность 3) Гипотензия или брадикардия 4) Инсулин-зависимый тип диабета 5) Хронический бронхит 6) Обструктивная кардиомиопатия
	Операция	Открытая или лапароскопическая холецистэктомия
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/лечение	Профилактика
	Доза	0,5 мг
	Метод введения	Подкожно
	Сроки введения	Сразу после операции и каждые 12 часов до появления газов или стула
Основные оцениваемые показатели	Срок появления газов Срок первого стула Нежелательные явления	
Качество исследования	Jadad	3
	CONSORT	19
Комментарии		

кишечной функции через определенное время после оперативного вмешательства и нежелательные явления) расчет отношения шансов проводился по методу Peto. Данный метод предназначен для анализа редких, но близких по частоте в экспериментальных и контрольных группах событий (ОШ приближено к 1), а также, когда одно из событий = 0. Для количественных данных (сроки восстановления кишечной функции (стул и газы) при профилактическом приеме неостигмина) анализ проводился при помощи разности нестандартизованных средних. Поскольку в исследовании Hallerback B. (1987) приведены показатели ошибки среднего, пересчет на стандартное отклонение производился по формуле:  $\sigma = \text{SEM} \times \sqrt{n}$ .

Статистическая гетерогенность оценивалась при включении в анализ трех и более исследований при помощи статистики  $I^2$  и Q-критерия Кохрана. Визуальная оценка однородности данных исследований представлена при помощи графика Funnel plot. Существенная гетерогенность расценивалась при  $I^2$ , превышающем 50%.

Для каждой гипотезы, разница в оценках эффекта лечения между двумя группами оценивалась при помощи Z-теста, значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Все оценки эффекта представлены при 95% доверительном интервале.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение неостигмина отдельно рассмотрено с позиции его эффективности при лечении послеоперационного пареза ЖКТ и его профилактики, соответственно.

### Лечение

В анализ результатов лечения включено 2 исследования: всего 128 пациентов (63 человека – в основной группе и 65 человек – в контрольной). Совокупная эффективность неостигмина в разрешении симптомов послеоперационного пареза ЖКТ составляет 44.4% (19-95%) по сравнению с 23% в группе плацебо (0,0-34,0%) (ОШ по методу Peto = 4,3 (95% ДИ: 0,054 – 352,5;  $p = 0,53$ )) (Табл. 2).

**Hallerback B., et al. (1987) [11].**

Материалы и методы	Страна исследования	Швеция
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	62
	Количество проанализированных пациентов	35
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	17 (51±3)
	Основная группа: N (возраст)	18 (58±3)
	Критерии включения	Пациенты после холецистэктомии
	Критерии исключения	1) Обструктивная болезнь легких 2) Сердечная недостаточность 3) Аритмия 4) Беременность и лактация 5) Инсулинзависимый тип диабета 6) Печеночная или почечная недостаточность 7) Прием антихолинергических препаратов 8) Перитонит в послеоперационном периоде
	Операция	Холецистэктомия
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/лечение	Профилактика
	Доза	0,5 мг
	Метод введения	Подкожно
	Сроки введения	Сразу после операции и каждые 12 часов до появления газов или стула
Основные оцениваемые показатели	Срок появления газов Срок первого стула Нежелательные явления	
Качество исследования	Jadad	3
	CONSORT	16
Комментарии		

*Профилактика*

Оценка сроков отхождения первых газов в послеоперационном периоде проводилась также на 2 исследованиях, включавших в общей сложности 71 пациента. Неостигмин сокращает время до отхождения первых газов (Табл. 3). Разность нестандар-

тизованных средних = -14,7 ч, данные показатели достигают статистически значимых различий (95% ДИ: -26,3 – -3,15;  $p=0,013$ ).

Анализ сроков отхождения первого стула был проведен на 3-х исследованиях, включавших 106 пациентов (Табл. 4). Разность нестандартизованных средних составила -9,6 и, тем не менее, данные показатели не достигают статистически значимых различий (95% ДИ: -23,9 – 4,8;  $p = 0,2$ ). Исследования, включенные в данный анализ, были однородны:  $Q = 0,3$ ,  $I^2 = 0,0001$ ,  $t^2 = 0,0001$ . Симметричность распределения исследований представлена на графике funnelplot (Рис. 2).

*Нежелательные явления*

Сопоставимые нежелательные явления приведены в двух из 6 оцениваемых исследований (Табл. 5). Повышенная секреция фиксировалась в 15,6% (9,5–27,2%) случаев (ОШ по методу Peto=8,1 (95% ДИ: 1,3 – 49,9;  $p=0,024$ )), абдоминальные боли возникали у 53,1% больных (42,8–72%) (ОШ по методу Peto=14,5 (95% ДИ: 4,7 – 44,0;  $p<0,001$ )), а бради-

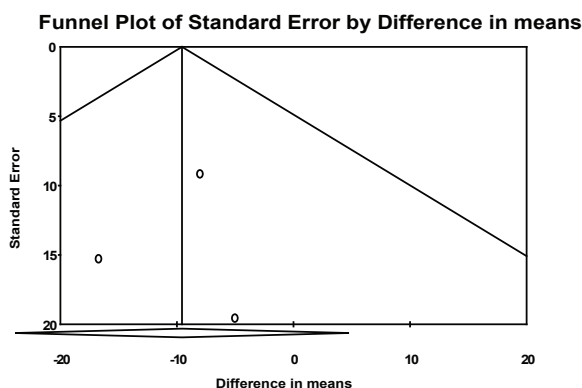


Рисунок 2. Funnel plot

Таблица 2. Сводная таблица результатов – лечение

Исследование, год	Эффект		Статистический анализ				Peto odds ratio и 95% ДИ
	Контрольная группа	Основная группа	ОИ по методу Peto	95% ДИ	Z	P	
Myrthoj T., 1988	15/44	8/42	0,468	0,18-1,2	-1,566	0,117	
Fanaei S., 2008	0/21	20/21	41,566	12,56-137,5	6,105	0,000	
			4,344	0,054-352,5	352,5	0,513	

Таблица 3. Сводная таблица результатов – профилактика – газы

Исследование, год	Эффект		Статистический анализ				Diff in means и 95% ДИ
	Контрольная группа n, (m, часы)	Основная группа n, (m, часы)	diffinmeans	95% ДИ	Z	P	
Caliskan E., 2008	16 (36,6±19,1)	18 (21,8±15,6)	-14,8	-26,47–-3,13	-2,49	0,013	
Garcia-Caballero M., 1993	20 (60)	17 (50)	-10,0	-88,78–66,7	-0,25	0,8	
			-14,7	-26,23– -3,15	-2,5	0,013	

Таблица 4. Сводная таблица результатов – профилактика – стул

Исследование, год	Эффект		Статистический анализ				Diff in means и 95% ДИ
	Контрольная группа n, (m, часы)	Основная группа n, (m, часы)	diffinmeans	95% ДИ	Z	P	
Caliskan E., 2008	16 (75,0±48,0)	18 (58,3±41,3)	-16,7	-46,7– 13,3	-1,1	0,3	
Garcia-Caballero M., 1993	20 (89)	17 (84)	-5,0	-43,4– 33,4	-0,3	0,8	
Hallerback B., 1987	17 (90±28,9)	18 (82±25,45)	-8,0	-26,0– 10,0	-0,9	0,4	
			-9,6	-23,9– 4,8	-1,3	0,2	

кардия отмечалась в 9,3% наблюдений (4,7–19%) (ОИ по методу Peto = 7,4 (95% ДИ: 0,743 – 74,4; p = 0,088)).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Активация симпатической нервной системы, которая подавляет моторику ЖКТ, играет ключевую роль в запуске пареза желудочно-кишечного тракта; парасимпатическая система, обладающая противоположным эффектом, в послеоперационном периоде угнетается [20,21,22].

Баланс симпатической и парасимпатической нервной системы регулируется высвобождением ацетилхолина в нервных окончаниях энтеральной нервной системы.

Энтеральная нервная система – сложная сеть нейронов, состоящая из двух сплетений кишечной стенки – подслизистое сплетение – Мейснера и межмышечное сплетение Ауэрбаха [31]. Кишечная нервная система тонкой кишки отличается от таковой в толстой кишке и содержит щелевые контакты, что обуславливает согласованную миоэлектрическую активность, и, возможно, объясняет

более быстрое восстановление функции тонкой кишки в послеоперационном периоде, по сравнению с толстой кишкой [1].

Таким образом, существует общее мнение, что в некоторой степени, послеоперационный парез ЖКТ – «нормальный» и обязательный физиологический ответ на операцию на органах брюшной полости [22,38].

Клинически парез желудочно-кишечного тракта проявляется вздутием живота, диффузными, постоянными болями в животе, тошнотой и/или рвотой, задержкой отхождения газов, невозможностью перорального приема пищи. Пациенты с парезом ЖКТ обездвижены, испытывают дискомфорт и боль, у них повышен риск осложнений со стороны легких. Послеоперационный парез ЖКТ – причина длительной госпитализации [7].

Единого мнения, что считать парезом желудочно-кишечного тракта и каковы «нормальные» сроки восстановления кишечной функции в послеоперационном периоде нет. Согласно фундаментальному труду Schwartz's Principles of Surgery [30], послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта – состояние динамической кишечной непроходимости, при котором, под влиянием до конца

Таблица 5. Нежелательные явления (НЯ) лечения неостигмином

## Повышенная секреция

Исследование, год	Встречаемость НЯ		Статистический анализ				Peto odds ratio и 95% ДИ
	Контрольная группа	Основная группа	ОШ по методу Peto	95% ДИ	Z	P	
Ponac R., 1999	0/10	3/11	8,341	0,766-90,878	1,741	0,082	
Fanaei S., 2008	0/21	2/21	7,768	0,469-128,54	1,432	0,152	
			8,095	1,313-49,9	2,254	0,024	

## Брадикардия

Исследование, год	Встречаемость НЯ		Статистический анализ				Peto odds ratio и 95% ДИ
	Контрольная группа	Основная группа	ОШ по методу Peto	95% ДИ	Z	P	
Ponac R., 1999	0/10	2/11	7,460	0,433-128,59	1,383	0,167	
Fanaei S., 2008	0/21	1/21	7,389	0,147-372,39	1,000	0,317	
			7,435	0,743-74,43	1,707	0,088	

## Абдоминальные боли

Исследование, год	Встречаемость НЯ		Статистический анализ				Peto odds ratio и 95% ДИ
	Контрольная группа	Основная группа	ОШ по методу Peto	95% ДИ	Z	P	
Ponac R., 1999	0/10	8/11	18,860	3,374-105,42	3,345	0,001	
Fanaei S., 2008	0/21	9/21	11,999	2,797-51,485	3,344	0,001	
			14,492	4,767-44,050	4,713	0,000	

не изученных факторов, нарушается скоординированная пропульсивная моторика ЖКТ, что приводит к невозможности перорального приема пищи после хирургического вмешательства.

Сроки идентификации послеоперационного пареза ЖКТ варьируют, по данным отдельных авторов, с 3 по 5 день после операции [5, 19, 33].

Согласно консенсусу Delaney C., Kehlet H., Senagore A.J. et al. Clinical consensus update in general surgery (2006), опубликованному он-лайн, послеоперационным парезом ЖКТ считается отсутствие маркеров перистальтики (газов или стула) и невозможность перорального приема пищи через 5 дней у пациентов, перенесших операцию на брюшной полости открытым доступом, или 3 дня после лапароскопической операции [7].

Поскольку единичные перистальтические волны после операции в тонкой кишке появляются через 4-8 часов, перистальтика возвращается к нормальному уровню приблизительно через 24 часа, а толстая кишка возобновляет свою функцию в период 48-72 часа после операции, мы полагаем, что отсутствие перистальтики более 72 часов дает право постановки диагноза послеоперационного пареза ЖКТ [6, 20].

Неостигмин считается эффективным методом стимуляции перистальтики кишечника и широко используется в клинической практике, как для профилактики, так и для лечения послеоперационного пареза ЖКТ.

Неостигмин, обратимо ингибирует гидролиз ацетилхолина в области холинергической передачи [25]. Воздействие неостигмина обусловлено двумя механизмами: увеличение количества свободного ацетилхолина и косвенной стимуляцией никотиновых и мускариновых рецепторов [25], что стимулирует сокращение гладкой мускулатуры [34, 36]. Неостигмин имеет быстрое начало (<20 мин.) и короткую продолжительность действия (<2 ч.) [25]. Первым об успешном первичном опыте использования системных симпатолитических лекарственных средств в лечении динамической кишечной непроходимости заявил Catchpole B.N. [4] в 1969 году. Тем не менее, результаты последующего рандомизированного исследования, проведенного в 1971 г., не подтвердили его эффективности [12]. В последующих исследованиях, оценивающих эффективность неостигмина в лечении послеоперационного пареза ЖКТ, получены весьма противоречивые результаты, в них использованы разные

дозы и разный метод введения препарата [9,24]. Согласно полученным нами в ходе метаанализа данным, неостигмин эффективен лишь у 21% больных. Тем не менее, совокупная мощность исследований, включенных в работу, недостаточна для формулировки однозначных выводов.

Возможность использования неостигмина как в лечении, так и профилактике послеоперационного пареза ЖКТ продемонстрирована Kreis M.E. и соавт. в 2001 г. [17]. В исследование были включены 12 больных после передней резекции прямой кишки и 7 здоровых добровольцев. Пациенты получали внутривенно неостигмин в дозе 5 мг/кг в 1-3 дни после операции. Кишечная функция оценивалась при помощи манометрии. В группе послеоперационных больных прирост перистальтического индекса составил с базовых  $135 \pm 28$  мм рт. ст./мин. до  $574 \pm 219$  мм рт. ст./мин. после приема неостигмина. У здоровых добровольцев неостигмин повышал перистальтический индекс толстой кишки с  $184 \pm 73$  до  $446 \pm 114$  мм рт. ст./мин. ( $p < 0,05$ ) [17]. Несмотря на то, что метаанализ результатов исследований по влиянию профилактического приема неостигмина на сроки восстановления кишечной функции в послеоперационном периоде показал достоверно более раннее отхождение первых газов (разность нестандартизованных средних = 14 часов) у больных, профилактически получающих неостигмин ( $p = 0,013$ ), средние сроки отхождения первого стула статистически значимых различий не достигли ( $p = 0,2$ ).

Клиническая целесообразность сокращения средних сроков отхождения газов на 14 часов, несмотря на достижение статистически достоверных различий, спорна, поскольку данный показатель в приведенных исследованиях укладывается в пределы физиологических норм (восстановление функции < 72 часов) и составляет 1 сутки в группе неостигмина и 1,5 суток в группе плацебо. Кроме того, профилактическое назначение неостигмина может быть ограничено проявлением побочных мускариновых эффектов, включающих: абдоминальные боли, гиперсаливацию и брадикардию [13]. Данные нежелательные явления клинически значимы, а частота их проявлений достигает статистически значимой вероятности (повышенная секреция – 15,6%; абдоминальные боли – 53,1%; брадикардия – 9,3%).

Проведенные ранее метаанализы [8,35,37] пришли к аналогичным выводам: неостигмин – потенциально эффективный метод лечения паралитической кишечной непроходимости, он имеет характерный профиль нежелательных явлений, но имеющиеся литературные данные недостаточны для формулировки однозначных рекомендаций.

## ВЫВОДЫ

Не доказана эффективность неостигмина в лечении послеоперационного пареза ЖКТ.

При профилактическом приеме неостигмин сокращает сроки восстановления кишечной функции в послеоперационном периоде, тем не менее, клиническая целесообразность его назначения – сомнительна.

Применение неостигмина достоверно связано с определенными рисками для пациентов, с позиции проявлений нежелательных явлений. Данные нежелательные явления клинически значимы и ограничивают профилактическое назначение неостигмина в послеоперационном периоде.

## Дальнейшие перспективы

Необходимо проведение дополнительных рандомизированных испытаний с размером выборки более 75 человек в каждой группе, что при предполагаемой разнице в эффекте 21% и мощности исследования 80% будет достаточно для получения статистически значимых различий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baig M.K., Wexner S.D. Postoperative ileus: a review. *Dis. Colon Rectum.* – 2004. 47:516-526.
2. Behm B., Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. 1 (2):71-80.
3. Caliskan E., Turkoz A., Sener M. et al. A prospective randomized double-blind study to determine the effect of thoracic epidural neostigmine on postoperative ileus after abdominal aortic surgery. *Anesth. Analg.* – 2008. 106 (3):959-64.
4. Catchpole B.N. Ileus: use of sympathetic blocking agents in its treatment. *Surgery.* – 1969. 66:811-20.
5. Chang S.S., Cookson M., Baumgartner R.G. et al. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J. Urol.* – 2002. 167:2012-2016.
6. Cutillo G., Maneschi F., Franchi M. et al. Early feeding compared with nasogastric decompression after major gynecologic surgery: a randomized study. *Obstet. Gynecol.* – 1999. 93:41-45.
7. Delaney C., Kehlet H., Senagore A.J. et al. Clinical consensus update in general surgery [Internet]. 2006. Roswell: pharmatecture, LLC. [http://www.clinicalwebcasts.com/pdfs/GenSurg\\_WEB.pdf](http://www.clinicalwebcasts.com/pdfs/GenSurg_WEB.pdf)
8. Elsner J.L., Smith J.M., Ensor C.R. Intravenous neostigmine for postoperative acute colonic pseudo-obstruction. *AnnPharmacother.* – 2012. 46 (3):430-5.

9. Fanaei S.A., Hasan Ali M., Mehran M. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction in patients with abdominal surgery. *Kowsar Med. J.* – 2008. 12 (4):331-59.
10. Garcia-Caballero M., Vara-Thorbeck C. The evolution of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy: a comparative study with conventional cholecystectomy and sympathetic blockade treatment. *Surg. Endosc.* – 1993. 7 (5):416-419.
11. Hallerback B., Ander S., Glise H. Effect of combined blockade of beta-adrenoceptors and acetylcholinesterase in the treatment of postoperative ileus after cholecystectomy. *Scand. J. Gastroenterol.* – 1987. 22:420-424.
12. Heimbach D.M., Crout J.R. Treatment of paralytic ileus with adrenergic neuronal blocking drugs. *Surgery.* – 1971. 69:582-87.
13. Holte K., Kehlet H. Postoperative ileus: progress towards effective management. *Drugs.* – 2002. 62:2603-15.
14. Iyer S., Saunders W.B., Stemkowski S. Economic burden of postoperative ileus associated with colectomy in the United States. *J. Manag. Care Pharm.* – 2009. 15:485-494.
15. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin. Trials.* – 1996. 17 (1):1-12.
16. Kalff J.C. et al. (2003) Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy. *Ann. Surg.* – 237: 301-315.
17. Kreis M.E., Kasperek M., Zittel T.T. et al. Neostigmine increases postoperative colonic motility in patients undergoing colorectal surgery. *Surgery.* – 2001. 130 (3):449-56.
18. Kronberg U., Kiran R.P., Soliman M.S. et al. A characterization of factors determining postoperative ileus after laparoscopic colectomy enables the generation of a novel predictive score. *Ann. Surg.* – 2011. 253:78-81.
19. Livingston E.H., Passaro E.P. Postoperative ileus. *Dig. Dis. Sci.* – 1990. 35 (1):121-32.
20. Livingston E.H. Stomach and duodenum. Chapter in: Norton J.A., Bollinger R.R., Chang A.E., et al. *Surgery: Basic Science and Clinical Evidence.* New York, Springer-Verlag. – 2001:489-516.
21. Mattei P., Rombeau J.L. Review of the pathophysiology and management of postoperative ileus. *World J. Surg.* – 2006. 30 (8):1382-1391.
22. Miedema B.W., Johnson J.O. Methods for decreasing postoperative gut dysmotility. *Lancet Oncol.* – 2003. 4 (6):365-372.
23. Millan M., Biondo S., Fracalvieri D. et al. Risk factors for prolonged postoperative ileus after col-orectal cancer surgery. *World J. Surg.* – 2012. 36:179-185.
24. Myrholm T., Olsen O., Wengel B. Neostigmine in postoperative intestinal paralysis: a double-blind, clinical, controlled trial. *Dis. Colon Rectum.* – 1988. 31:378-379.
25. Nair V.P., Hunter J.M. Anticholinesterases and anticholinergic drugs. *Contin. Educ. Anaest. Crit. Care Pain.* – 2004. 4 (5):164-8.
26. Ogilvie W.H. Large-intestine colic due to sympathetic deprivation. *Br. Med. J.* 1948. 2:671-673.
27. Orlando E., Finelli F., Colla M. et al. A double-blind study of neostigmine versus placebo in paralytic ileus as a result of surgical interventions. *Minerva Chir.* – 1994. 49:451-5.
28. Ponc R.J., Saunders M.D., Kimmey M.B. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N. Engl. J. Med.* – 1999. 341 (3):137-41.
29. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann. Int. Med.* – 2010:152.
30. Schwartz's Principles of Surgery, 8th ed, Brunicaardi FC (Ed). McGraw Hill. – 2005.
31. Simeone D.M. Anatomy and physiology of the small intestine. Chapter in: Mulholland M.W., Lillemoe K.D., et al. *Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. – 2006:756-766.
32. Sternini C. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies.  $\mu$ -opioid receptors in the enteric nervous system. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. 281:8-15.
33. Svatek R.S., Fisher M.B., Williams M.B. et al. Age and body mass index are independent risk factors for the development of postoperative paralytic ileus after radical cystectomy. *Urology.* – 2010. 76:1419-1424.
34. Tobin G., Giglio D., Lundgren O. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. 60 (1):3-21.
35. Traut U. et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database of Systemic Reviews.* – 2008.
36. Uchiyama T., Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes of the bladder and gastrointestinal tract. *J Smooth Muscle Res.* – 2004. 40 (6):237-47.
37. Valle R.G.L., Godoy F.L. Neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction: A meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery.* – 2014. 3:60-64.
38. Waldhausen J.H., Shaffrey M.E., Skenderis B.S. et al. Gastrointestinal myoelectric and clinical patterns of recovery after laparotomy. *Ann. Surg.* – 1990. 211 (6):777-785.