

# 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)

Khomakov 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. Салама Адиля, д. 2, Москва,  
123423, тел. 8-499-199-04-09, e-mail: info@gpck.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 [Шеус]] 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 Ronec 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

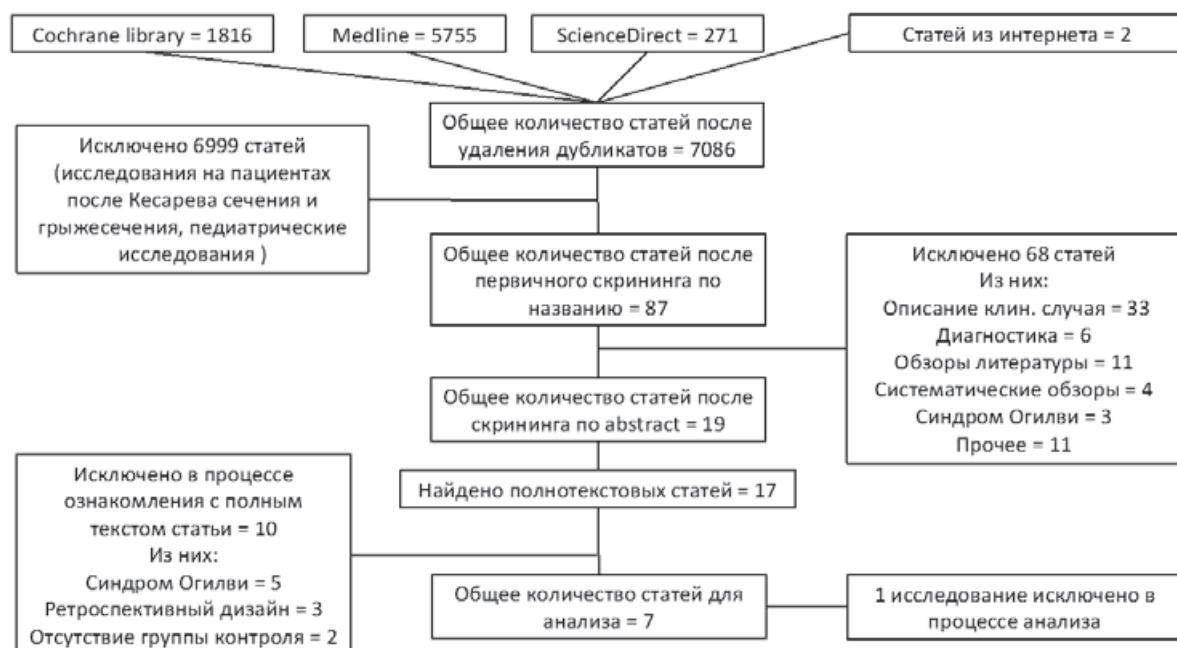


Рисунок 1. Систематический поиск литературы

**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<br>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<br>Срок появления газов<br>Срок первого стула<br>Нежелательные явления<br>Койко-день |  |
| Качество исследования           | Jadad   | 4  |
|                                 | CONSORT   | 21   |
| Комментарии                     |   |  |

**Ponec 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 рандомизи-

рованного исследования – факт восстановления кишечной функции на 4 сутки после операции,

|                                 |  |  |
|---------------------------------|--|--|
|                                 | Критерии исключения  | 1) Брадикардия менее 60 уд/мин.<br>2) Систолическое давление <90 мм рт. ст.<br>3) Подозрение на перфорацию толстой кишки<br>4) Бронхоспазм<br>5) Прием других прокинетиков (цизаприди или метоклопрамид)<br>6) Беременность<br>7) Колоректальный рак<br>8) Уровень креатинина > 265 мкмоль/л |
|                                 | Операция   | 11 человек – после операции, тип вмешательства не указан.<br>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<br>Сокращение диаметра толстой кишки<br>Сокращение окружности живота<br>Нежелательные явления                       |  |
| Качество исследования           | Jadad  | 4  |
|                                 | CONSORT  | 20   |
| Комментарии                     | Исключено из анализа сроков восстановления кишечной функции по причине включения пациентов с синдромом Огилви<br>Не исключено из анализа нежелательных явлений |  |

**Myrhoj 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:<br>N (возраст, лет) | 44   |
|                    | Основная группа:<br>N (возраст)         | 42   |
|                    | Критерии включения                      | Отсутствие газов или стула через 48 часов после операции на брюшной полости открытым доступом.<br>Тип операции не указан.                    |
|                    | Критерии исключения                     | 1) Беременность<br>2) Возраст моложе 18 лет<br>3) 2 пациента исключены по причине канцелярской ошибки<br>4) 2 пациента – ошибка рандомизации |
|                    | Операция                                | Операции на желудке – 24<br>На печени/поджелудочной железе – 16<br>На кишке – 46.<br>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:<br>N (возраст, лет)   | 21 (63±12)  |
|                                 | Основная группа:<br>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.<br>2) Систолическое давление <90 мм рт. ст.<br>3) Подозрение на перфорацию толстой кишки<br>4) Бронхоспазм<br>5) Прием других прокинетиков (цизаприд или метоклопрамид)<br>6) Беременность<br>7) Колоректальный рак<br>8) Уровень креатинина > 265 мкмоль/л |
|                                 | Операция  | Простатэктомия – 11<br>Лап. аппендиктомия – 10<br>Лап. холецистэктомия – 8<br>Операции на конечностях – 11<br>Экспл. лапаротомия – 1<br>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<br>Сокращение окружности живота<br>Нежелательные явления |   |
| Качество исследования           | Jadad   | 2   |
|                                 | CONSORT   | 17  |
| Комментарии                     |   |   |

а основной оцениваемый показатель исследований 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

**Garcia-Caballero M., et al. (1993) [10].**

|                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| 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<br>2) Сердечная недостаточность<br>3) Гипотензия или брадикардия<br>4) Инсулин-зависимый тип диабета<br>5) Хронический бронхит<br>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<br>Срок первого стула<br>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 Hallerbeck B. (1987) приведены показатели ошибки среднего, пересчет на стандартное отклонение производился по формуле:  $\sigma = SEM \times \sqrt{n}$ .

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  $p \leq 0,05$  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:<br>N (возраст, лет)                             | 17 (51±3)   |
|                                 | Основная группа:<br>N (возраст)                                     | 18 (58±3)   |
|                                 | Критерии включения  | Пациенты после холецистэктомии  |
|                                 | Критерии исключения   | 1) Обструктивная болезнь легких<br>2) Сердечная недостаточность<br>3) Аритмия<br>4) Беременность и лактация<br>5) Инсулинзависимый тип диабета<br>6) Печеночная или почечная недостаточность<br>7) Прием антихолинергических препаратов<br>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<br>Срок первого стула<br>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<sup>2</sup> = 0,0001, t<sup>2</sup> = 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-

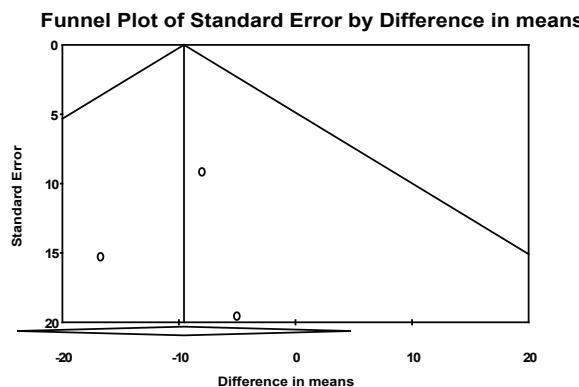


Рисунок 2. Funnel plot

Таблица 2. Сводная таблица результатов – лечение

| Исследование, год | Эффект             |                 | Статистический анализ |             |        |       | Peto odds ratio и 95% ДИ |
|-------------------|--------------------|-----------------|-----------------------|-------------|--------|-------|--------------------------|
|                   | Контрольная группа | Основная группа | OШ по методу Peto     | 95% ДИ      | Z      | P     |                          |
| Myrhoj 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 |                          |

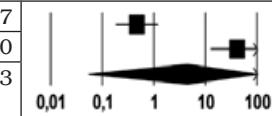


Таблица 3. Сводная таблица результатов – профилактика – газы

| Исследование, год         | Эффект                         |                             | Статистический анализ |               |       |       | Diff in means и 95% ДИ |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------|-------|-------|------------------------|
|                           | Контрольная группа n, (м,часы) | Основная группа n, (м,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 |                        |

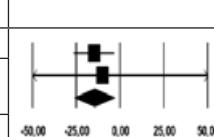
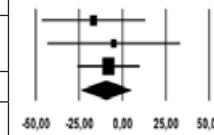


Таблица 4. Сводная таблица результатов – профилактика – стул

| Исследование, год         | Эффект                         |                             | Статистический анализ |              |      |     | Diff in means и 95% ДИ |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------|------|-----|------------------------|
|                           | Контрольная группа n, (м,часы) | Основная группа n, (м,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)               | -1,0                  | -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%) (OШ по методу Peto = 7,4 (95% ДИ: 0,743 – 74,4; p = 0,088)).

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 непрходимости, при котором, под влиянием до конца

## ОБСУЖДЕНИЕ

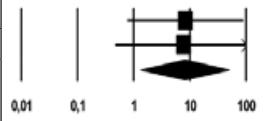
Активация симпатической нервной системы, которая подавляет моторику ЖКТ, играет ключевую роль в запуске пареза желудочно-кишечного тракта; парасимпатическая система, обладающая противоположным эффектом, в послеоперационном периоде угнетается [20,21,22].

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

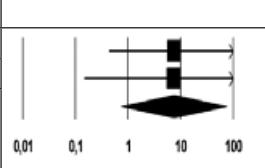
Энтеральная нервная система – сложная сеть нейронов, состоящая из двух сплетений кишечной стенки – подслизистое сплетение – Мейснера и межмышечное сплетение Ауэрбаха [31]. Кишечная нервная система тонкой кишки отличается от таковой в толстой кишке и содержит щелевые контакты, что обуславливает согласованную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

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 | OШ по методу Peto     | 95% ДИ       | Z     | P     |   |
| Ronec 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 | OШ по методу Peto     | 95% ДИ       | Z     | P     |   |
| Ronec 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 | OШ по методу Peto     | 95% ДИ       | Z     | P     |  |
| Ronec 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 правопостановки 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 нестандартизированных 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 randomized 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. Retraction in Dis. Colon Rectum. – 2005; 48:1983.
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: pharmatecure, 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., Kasparek 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., Fraccalvieri D. et al. Risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal cancer surgery. *World J. Surg.* – 2012. 36:179-185.
24. Myrholj 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. Ponec 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, Brunicardi 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.