

І.І. Лісний, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку, м. Київ

Резекція печінки: режим оптимального знеболення із застосуванням мультимодального підходу

За матеріалами конференції

Вибір адекватного режиму анальгезії при проведенні хірургічного втручання є ключовим компонентом запобігання розвитку нейроендокринних та імуносупресивних змін в організмі пацієнта, які часто стають наслідком хірургічної травми та болю. Мультимодальний доказовий підхід ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), що має на меті прискорене одужання пацієнта після хірургічного втручання, є основою сучасної анестезіології й передбачає зниження потреби пацієнта в опіоїдах, а також скорочення часу перебування у стаціонарі. Зокрема, ефективне періопераційне знеболення є запорукою позитивного результату проведення резекції печінки.

Ключові слова: резекція печінки, ERAS, періопераційна анальгезія, мультимодальний підхід, декскетпрофен.



І.І. Лісний

У рамках науково-практичної конференції «Міждисциплінарний альянс: хірургія та анестезіологія», що відбулася 16 травня, завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Іван Іванович Лісний представив доповідь «Періопераційна анальгезія при відкритій резекції печінки». Спікер висвітлив сучасні підходи до менеджменту болю при проведенні зазначеної хірургічної операції, а також можливі опції для зменшення потреби в опіоїдах із метою мінімізації побічних ефектів.

Від стресу до імуносупресії: нові рекомендації щодо менеджменту болю

Згідно із сучасною концепцією боротьби із гострим болем, саме його інтенсивність у перші 24 год після операції визначає подальшу динаміку болювого синдрому. Із точки зору патофізіології післяопераційний біль є фактором, який викликає розвиток хірургічного стрес-відповіді як сукупності метаболічних, ендокринних та запальних процесів. Стрес і біль, які зазвичай відчувають пацієнти у періопераційному періоді, провокують нейроендокринний стрес, наслідком якого може стати депресія імунної системи (Kehlet H. et al., 2020).

Резекція печінки є технічно доволі складною операцією, яка потребує проведення ефективного знеболення на всіх етапах втручання. Нещодавно опубліковані рекомендації з менеджменту болю після відкритої резекції печінки PROSPECT (Dieu A. et al., 2021) містять настанови щодо застосування ефективних засобів знеболення у перед- та інтраопераційному періодах, зокрема нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та торакальної епідуральної анальгезії (TEA).

Епідуральна анестезія: ризики, на які потрібно зважати

Для забезпечення адекватного знеболення найчастіше застосовується епідуральна анестезія, однак цей метод пов'язаний із ризиком серйозних ускладнень. Тому при проведенні анестезії слід враховувати такі фактори, як можливість виникнення коагулопатії у пацієнтів із захворюванням печінки, а також неможливість забезпечення ранньої післяопераційної мобілізації, передбаченої програмою ERAS. Останній фактор має вирішальне значення для успішних результатів ERAS при резекції печінки (Yip V.S. et al., 2016).

Хоча ТЕА традиційно використовується для знеболення у відкритій верхній абдомінальній хірургії, існують певні обмеження та ризики застосування цієї методики. Зокрема, йдеться про епідуральну гематому з подальшим катастрофічним неврологічним ураженням або незапланованою затримкою післяопераційного видалення епідурального катетера через коагулопатію, неможливість інтраопераційного використання епідуральної анестезії через потенційні гемодинамічні розлади, проблеми затримки мобілізації пацієнтів у контексті підходу ERAS та деякі інші обмеження.

Велика резекція печінки може супроводжуватися порушенням коагуляції, тому

при проведенні такої операції слід брати до уваги можливість затримки видалення епідурального катетера. Після хірургічного втручання та перед видаленням катетера слід ретельно контролювати протромбіновий час та рівень тромбоцитів. Тому рішення про встановлення епідурального катетера пацієнтам, яким проводиться резекція печінки, слід приймати з обережністю, враховуючи вищезазначені фактори.

Однак, згідно з результатами багатьох досліджень, епідуральна анестезія все ж є ефективним методом, який сприяє зменшенню інтенсивності післяопераційного болю й потреби в опіоїдах, запобігаючи виникненню негативних проявів болювого синдрому, у тому числі нейроендокринного стресу та хронізації болю, а також побічних ефектів знеболювальної терапії.

Чи можна зменшити потребу в опіоїдах?

З-поміж інших досліджень, які були включені до рекомендацій PROSPECT, представляє інтерес робота R.-D. Wang et al. (2019), які оцінювали вплив періопераційної анальгезії фентанілом (окремо або в поєднанні із НПЗП) на інтенсивність післяопераційного болю, а також імунну функцію та прогноз пацієнтів, які перенесли резекцію печінки з приводу гепатоцелюлярної карциноми. Автори довели, що у разі більший знеболювальний ефект пацієнт отримує від застосування поєднаної терапії, яка забезпечує збереження клітинного й гуморального імунітету та сприяє відтермінуванню рецидиву пухлини в післяопераційному періоді.

Результати дослідження І.І. Лісного та співавт. (2010) продемонстрували, що декскетпрофен (Дексалгін®) є більш ефективним препаратом для періопераційної анальгезії порівняно з кеторолаком. Зокрема, застосування декскетпрофену сприяло зниженню інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), скороченню тривалості болювого синдрому і, що найважливіше в аспекті безпеки, зменшенню потреби в опіоїдних анальгетиках — це дозволило зменшити їх дозу на 60%. До того ж варто зазначити, що рівень простагландину E₂ (PGE₂) у лікворі та плазмі до хірургічного втручання у групі пацієнтів, яким призначався декскетпрофен, був нижчим порівняно із групами, у яких хворі отримували кеторолак та плацебо.

Таким чином, передопераційне застосування мультимодальної та епідуральної анестезії може вплинути на скорочення потреби в опіоїдах після операції.

Інтраопераційна анальгезія

У ряді досліджень була доведена ефективність інтраопераційного введення опіоїдів, зокрема морфіну, у полегшенні болювого синдрому (оцінка болю за ВАШ), а також у зменшенні потреби в додатковому знеболенні меперидином та фентанілом. Однак інтенсивність болю була меншою тільки в першу добу після проведення резекції печінки, а вже починаючи з другої доби болювий синдром зменшувався в однаковій мірі як у групі пацієнтів, які отримували морфіну сульфат, так і в когорті пацієнтів,

яким не призначалися опіоїди (Ko J.S. et al., 2009). Водночас нові рекомендації щодо менеджменту болювого синдрому у пацієнтів після резекції печінки не передбачають використання інтраопераційного методу введення морфіну через обмеженість доказової бази. Те саме стосується застосування магнію сульфату в інтраопераційному періоді, оскільки наразі його ефективність повністю не доведена.

Згідно з рекомендаціями PROSPECT, ключовими засобами знеболення під час проведення резекції печінки на всіх етапах хірургічного втручання є НПЗП та парацетамол (Dieu A. et al., 2021). Автори клінічних рекомендацій зауважили, що НПЗП є базовими анальгетиками з доведеною знеболювальною ефективністю, призначення яких рекомендоване до операції або інтраопераційно з подовженням у післяопераційному періоді у «цілодобовому» режимі.

Мультимодальний підхід — шлях до ефективного знеболення

Відповідно до рекомендацій E.C. Wick et al. (2017) з менеджменту гострого болю, типовий мультимодальний анальгетичний режим у періопераційному періоді передбачає застосування НПЗП і парацетамолу. При цьому варто зазначити, що використання комбінації цих препаратів забезпечує краще знеболення, ніж окреме їх застосування.

Парацетамол є ефективним неопіоїдним анальгетиком для терапії гострого болю, який за умови адекватно підібраної дози викликає мінімальні побічні ефекти. Перед призначенням парацетамолу слід враховувати фактори, які посилюють гепатотоксичність препарату, зокрема захворювання печінки, вік, наявність нутритивної недостатності або інтраопераційної ішемії печінки. Змінена фармакокінетика парацетамолу спостерігається у пацієнтів із захворюванням печінки або після перенесеної великої резекції цього органа, тому у цих випадках доза препарату підлягає коригуванню.

Підставами для застосування НПЗП як ключового компонента збалансованого підходу є висока частота розвитку післяопераційної гіпералгезії та наявність закономірної запальної реакції на хірургічну травму. Наразі існує достатня доказова база ефективності превентивної анальгезії з використанням НПЗП у зменшенні інтенсивності післяопераційного болю та потреби в опіоїдних анальгетиках (Nir R. et al., 2016).

У виборі ефективного препарату групи НПЗП для проведення мультимодальної анальгезії вирішальне значення має ступінь активності інгібування циклооксигенази (ЦОГ) та вираженість анальгетичної дії при мінімальних ризиках побічних ефектів. Декскетпрофен (Дексалгін®) блокує проведення болювих імпульсів як на периферії за рахунок пригнічення збудження нервових закінчень, так і у центральній нервовій системі (ЦНС) шляхом переривання болювого імпульсу. Крім того, декскетпрофен селективно блокує рецептори N-метил-D-аспартату, які беруть участь у модуляції болювого імпульсу, і значно знижує продукцію прозапальних та альгогенних цитокінів у ЦНС.

Відповідно до результатів досліджень, застосування Дексалгіну не збільшує

ризик кровотечі при одночасному прийомі низькомолекулярних гепаринів. До того ж, за висновками G. Iohm et al. (2002), хворі, яким призначали перед- або інтраопераційно декскетпрофен, не мали значущих відмінностей при аналізі показників інтраопераційної крововтрати.

Одними із ключових властивостей препарату вважаються швидкий початок дії та опіоїд-зберігаючий ефект при проведенні збалансованої анальгезії (Hanna M. et al., 2019). Таким чином, застосування Дексалгіну у якості компонента мультимодального підходу дозволяє досягти ефективного знеболення за рахунок потужного пригнічення ЦОГ та синергетичної дії декскетпрофену й парацетамолу при мінімальному ризику виникнення побічних ефектів.

Особливі вказівки потребують особливої уваги

У контексті можливих побічних ефектів препаратів, які використовуються для знеболення, слід уважно вивчати особливі вказівки до їх застосування.

Так, кеторолак, відповідно до інструкції, не може бути використаний як засіб для премедикації, що підтримує анестезію, і для знеболювання перед та під час хірургічних операцій через високий ризик кровотечі. Окрім того, у пацієнтів із порушенням згортання крові кеторолак застосовується з обережністю та тільки за умов постійного контролю рівня тромбоцитів. Натепер достеменно відомо, що більшість захворювань печінки, які потребують резекції, супроводжуються зменшенням факторів згортання й, як наслідок, порушенням гемостатичного потенціалу. Вищезазначені властивості препарату кеторолак виключають його застосування під час проведення резекції печінки.

Що стосується кетопрофену, то слід враховувати ризик виникнення кровотечі при одночасному призначенні його з пероральними антикоагулянтами, гепарином, тромболітиками та антиагрегантами.

Застосування декскетпрофену вимагає обережності при одночасному призначенні з ним пероральних кортикостероїдів та антикоагулянтів. Однак, відповідно до результатів клінічних досліджень та згідно з інструкцією до препарату Дексалгін®, одночасне застосування декскетпрофену й профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів у післяопераційному періоді не впливало на параметри коагуляції.

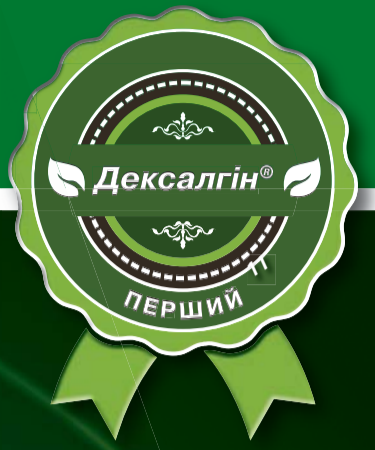
Наразі доведеним фактом є те, що прискореного одужання після хірургічного втручання як основи пацієнт-орієнтованого підходу ERAS можливо досягти за умови адекватного анальгетичного режиму, ранньої активізації пацієнта, а також мінімізації побічних ефектів, у тому числі за рахунок зменшення потреби в опіоїдах. Аналіз результатів застосування мультимодальної анальгезії та впровадження програми ERAS у клінічну практику дозволяє зробити висновок, що періопераційне застосування НПЗП у комбінації з парацетамолом забезпечує ефективне знеболення, зокрема й при проведенні резекції печінки.

Підготувала Дарина Чернікова

Симптоматичне лікування гострого болю^{1,2,3,*}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА^{3,4,5} та ЕФЕКТИВНА^{1,6,7,8,9,10}
знеболювальна дія



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А Е17.

ДЕКСАЛГІН®. **Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншою сповільненою всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 27.08.2021 № 1819. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонс XII, 587, Бардалона, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. **Склад:** 1 мл розчину для ін'єкцій/інфузій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій/інфузій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату Дексалгін® ІН'ЄКТ можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® ІН'ЄКТ від 23.02.2022 №360. **Виробник.** Альфасігма С.П.А. вул.Енріко Фермі, 1-65020 Аланно (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. **Склад:** декскетопрофену трометамол; 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язовоскелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у склянці води та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонс XII, 587, Бардалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 27.08.2021, № 1819. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 23.02.2022 №360. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandard», ТОВ «Моріон», 2003-2020, Year 2003-2021, M01A market). Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Будь ласка, прочитайте повні інструкції про лікарські засоби та ознайомтеся з повним переліком показань, протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препаратів Дексалгін® від 27.08.2021, № 1819, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 23.02.2022 №360, Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.:(044) 354-1717, факс: (044) 354-1718

BERLIN-CHEMIE
MENARINI