

## **Використання принципів мультимодальної аналгезії як складової частини програми швидкого післяопераційного відновлення хворих**

**О. Ю. Іоффе, О. П. Стеценко, М. С. Кривопустов, Т. В. Тарасюк, Ю. П. Цюра**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

## **Application of principles of multimodal analgesia as the content element of a fast-track surgery program**

**O. Yu. Ioffe, O. P. Stetsenko, M. S. Kryvopustov, T. V. Tarasiuk, Yu. P. Tsiura**

Bogomolets National Medical University, Kyiv

### **Реферат**

**Мета.** Оцінити ефективність редукції післяопераційного болю в перші доби після хірургічного втручання у пришвидщенні післяопераційного відновлення хворих та зменшенні тривалості стаціонарного лікування.

**Матеріали і методи.** З вересня 2011 по травень 2019 р. нами виконано 569 планових оперативних втручання з використанням принципів програми Fast Track Surgery, у тому числі із застосуванням мультимодальної аналгезії. У залежності від виду оперативного втручання визначали показники больової імпульсації за візуально-аналоговою шкалою та середню тривалість стаціонарного лікування.

**Результати.** На 1-шу добу після лапароскопічної холецистектомії рівень больової імпульсації становив  $2,87 \pm 0,74$ , на 2-гу добу –  $2,01 \pm 0,50$  ( $p < 0,001$ ). Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила 1,72 доби. Після лапароскопічної герніопластики результати дослідження рівня болю були такі: на 1-шу добу –  $3,44 \pm 0,67$ , на 2-гу добу –  $2,06 \pm 0,51$  ( $p < 0,001$ ). Середня тривалість лікування після операції становила 1,43 доби. Після лапароскопічних баріатричних втручання та втручання на товстій кишці на 1-шу добу рівень болю становив  $4,24 \pm 0,75$  та  $4,39 \pm 0,84$  відповідно, на 2-гу добу він зменшився до  $3,48 \pm 0,57$  ( $p < 0,001$ ) та  $3,48 \pm 0,77$  ( $p < 0,001$ ), на 3-тю добу – до  $2,79 \pm 0,67$  ( $p < 0,001$ ) та  $2,84 \pm 0,69$  ( $p < 0,001$ ). Водночас середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила ( $4,99 \pm 0,45$ ) та ( $4,10 \pm 0,60$ ) доби відповідно.

**Висновки.** Ефективність зменшення післяопераційного болю в перші доби після хірургічного втручання прямо впливає на швидкість відновлення організму пацієнта та тривалість стаціонарного лікування.

**Ключові слова:** Fast Track Surgery; зменшення післяопераційного болю.

### **Abstract**

**Objective.** To estimate the efficacy of postoperative pain reduction in first days after surgical intervention in acceleration of postoperative restoration in patients and reduction of the stationary treatment duration.

**Materials and methods.** In Sept. 2011 – May 2019 yrs period there were performed 569 elective operative interventions, using principles of a Fast Track Surgery program, including those with application of multimodal analgesia. Depending on the kind of operative intervention the indices of pain impulses were determined in accordance to visual-analogue scale and median duration of stationary treatment.

**Results.** On the first day after laparoscopic cholecystectomy the pain impulsation level have constituted  $2.87 \pm 0.74$ , on the second day –  $2.01 \pm 0.50$  ( $p < 0.001$ ). Median duration of the patients' stationary stay have constituted 1.72 days. After laparoscopic hernioplasty the results of the pain level investigation were: on the first day –  $3.44 \pm 0.67$ , on the second day –  $2.06 \pm 0.51$  ( $p < 0.001$ ). Median duration of postoperative treatment have constituted 1.43 days. After laparoscopic bariatric interventions on large bowel during the first postoperative day the pain level have constituted  $4.24 \pm 0.75$  and  $4.39 \pm 0.84$  accordingly, on the second day it have reduced to  $3.48 \pm 0.57$  ( $p < 0.001$ ) and  $3.48 \pm 0.77$  ( $p < 0.001$ ), on the third day – to  $2.79 \pm 0.67$  ( $p < 0.001$ ) and  $2.84 \pm 0.69$  ( $p < 0.001$ ). At the same time a median duration of the patients' stationary stay have constituted ( $4.99 \pm 0.45$ ) and ( $4.10 \pm 0.60$ ) days, accordingly.

**Conclusion.** Efficacy of reduction of postoperative pain in first days after surgical intervention immediately impacts the speed of restoration of the patients' organism and duration of stationary treatment.

**Keywords:** Fast Track Surgery; reduction of postoperative pain.

Післяопераційний біль (ПБ) є одним із найважливіших обтяжуючих факторів у ранньому післяопераційному періоді, який прямо впливає на строки відновлення пацієнтів після операції, перебування їх у стаціонарі та повернення до активного життя, значно подовжуючи їх, що призводить до збільшення витрат на лікування. Останні дослідження рівня ПБ серед дорослих пацієнтів,

що перенесли оперативне втручання, у США показали, що 86% із них мали ПБ у ранньому післяопераційному періоді, а 76% хворих оцінили рівень больової імпульсації від середнього до тяжкого [1]. Контроль болю в післяопераційному періоді залишається актуальною і нагальною проблемою як для хірургів, так і для анестезіологів. Мультимодальна аналгезія (ММА) як періопераційний

метод зменшення больових відчуттів пацієнта впродовж його перебування у стаціонарі є невід'ємною частиною програми Fast Track Surgery (FTS). Її принципи були розроблені і вперше представлені датськими дослідниками Н. Kehlet і І. Dahl [2]. Відомо, що біль як у ранньому, так і в пізньому післяопераційних періодах є провідним чинником, що може негативно позначитись на результатах хірургічного втручання, а також впливати на якість життя пацієнта та подовжувати термін його перебування у стаціонарі. Контроль болю на всіх етапах лікування хірургічного пацієнта є одним з основних завдань кооперації медичної бригади (хірурга, анестезіолога, медичних сестер). Розроблена Н. Kehlet концепція швидкого відновлення хворого після оперативного втручання передбачала мінімізацію стресової відповіді його організму на всіх етапах перебування у стаціонарі (передопераційному, інтраопераційному, післяопераційному) та після виписки. Основною метою програми FTS є позитивний вплив на три ключові речі, що перешкоджають швидкому відновленню організму пацієнта: постійну необхідність парентерального знеболювання; дисфункцію травної системи (як реакцію на оперативне втручання і як побічний ефект медикаментозної терапії); довготривалу іммобілізацію як результат післяопераційного болю [3]. Шляхами подолання зазначених негативних наслідків хірургічного втручання Н. Kehlet [2, 4] вважав: модифіковану передопераційну підготовку, зменшення хірургічної травми під час операції (мінінвзивне втручання – це менша хірургічна травма, а отже, менша больова імпульсація в ранньому післяопераційному періоді), подолання інсулінорезистентності в ранньому післяопераційному періоді, ММА, яка передбачає застосування різних технік аналгезії та різних груп лікарських препаратів – парацетамол (інфулган) + опіоїди + нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) + регіонарна анестезія (лонгокаїн) + ад'юванти (габаноїди, антидепресанти,  $\alpha$ -адреноміметики, кетамін тощо), попередження інтраопераційної гіпотермії, оптимізація перед- та інтраопераційної інфузії, передопераційна вуглеводна дієта, раннє оральне харчування.

Основною складовою ММА є одночасне призначення двох і більше аналгетиків і/або використання декількох методів знеболювання, які мають різні механізми дії, що дає змогу досягти адекватної аналгезії з мінімумом побічних ефектів [5 – 7]. Додатково можуть використовуватись такі препарати, як габапентиноїди, анестетики, що пригнічують дію N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора (кетамін, мепантин, декстрометорфан, магnezія); альфа-2-адренергічні препарати (клонідин), глюкокортикоїди (дексаметазон) та інші антидепресанти, кальцитонін, нікотинава кислота [8, 9].

На кафедрі загальної хірургії принципи FTS разом з ММА запроваджені в повсякденну роботу хірургічної клініки з 2011 р.

Мета дослідження: оцінити ефективність редукції післяопераційного болю в перші доби після хірургічного втручання у пришвидшенні післяопераційного від-

новлення хворих та зменшенні тривалості стаціонарного лікування.

### Матеріали і методи дослідження

З вересня 2011 по травень 2019 р. нами виконано 569 планових оперативних втручань (рис. 1) з використанням принципів FTS, у тому числі із застосуванням ММА (див. таблицю).

Усі оперативні втручання були виконані лапароскопічним шляхом. Хворим проводили премедикацію без використання опіоїдів. Крім того, обов'язковою була попереджувальна або доопераційна (preemptive) аналгезія. Схеми ММА відрізнялись тільки виконанням/невиконанням епідуральної анестезії (ЕПА). Останню використовували при виконанні баріатричних втручань і операцій на товстій кишці. При виконанні холецистектомії та герніопластики ми не вбачали за потрібне використання ЕПА через співвідношення користь/ризик, адже дані оперативні втручання не асоціюються з порушенням цілісності травного каналу і довготривалим післяопераційним парезом кишечника.

Схема ММА для лапароскопічної холецистектомії та лапароскопічної герніопластики.

*Попереджувальна (preemptive) анестезія.* Премедикація без використання опіоїдів, оскільки останні мають низку негативних ефектів, що впливають на швидкість відновлення пацієнтів у післяопераційному періоді, а саме: депресія дихальної системи, нудота, нерідко блювання, пригнічення рухальної активності травного каналу, імуносупресія, затримка сечовиділення [7, 10]. Використовували ацетамінофен (інфулган) 1000 мг внутрішньовенно за 30 хв до операції протягом 15 хв.

Інфільтрація місць, де будуть розташовані троакари, розчином місцевого анестетика до передочеревинної жирової клітковини. Це простий та безпечний спосіб місцевого знеболювання. Але тривалість місцевого знеболювання обмежується тривалістю дії анестетика. Тому перевагу необхідно віддавати місцевим анестетикам подовженої дії [11, 12]. Ми використовуємо 0,25% розчин бупівакаїну (лонгокаїну). Аналгетичний місцевий ефект у такому ра-



Рис. 1.  
 Розподіл планових оперативних втручань.

**Схема ММА в періопераційному періоді**

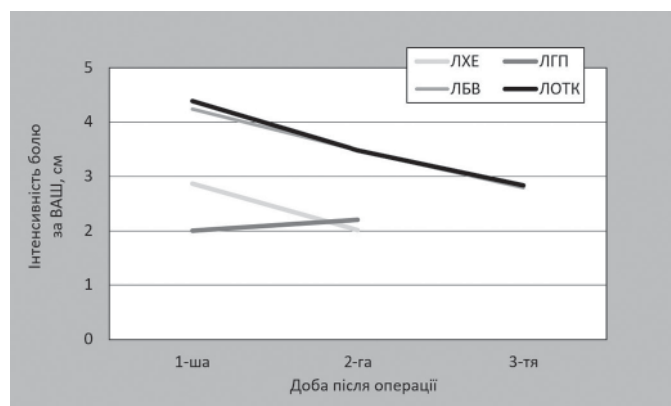
Етап введення, тривалість	Препарат	Дозування, шлях введення
До операції (попереджувальна анестезія)		
За 6 - 12 год катетеризація епідурального простору на рівні ТХ-ТХІ або ТХІ-ТХІІ		
За 30 - 45 хв	Атропін Дімедрол Ацетамінофен (інфулган)	0,5 - 1,0 в/м 1,0 в/м 1000 мг в/в протягом 15 хв
За 20 хв до інтубації трахеї	Дексаметазон	16 мг в/в
Після інтубації трахеї до першого розрізу	0,25% розчин бупівакаїну (лонгокаїну)	10 – 30 мл Місцева інфільтраційна анестезія
Під час операції		
протягом наркозу	Севофлуран	Інгаляційно, 1л/хв
за 20 - 30 хв до кінця операції	Ацетамінофен (інфулган)	1000 мг в/в
Після операції		
1 – 3-тя доба	Ацетамінофен (інфулган)	1000 мг в/в 4 рази на добу
1 – 3-тя доба	Дескетопрофен	50 мг в/в за потреби
5 діб	Диклофенак	50 – 100 мг раз на добу ректально
1-3-тя доба	0,25% розчин бупівакаїну	8 мл 6 - 8 разів на добу в ГДК
1-2-га доба (якщо біль має високу інтенсивність)	Налбуфін	10-20 мг в/в
<i>Примітка.</i> В/м – внутрішньом'язово, в/в – внутрішньовенно, ГДК – гранично допустима концентрація		

зі триває 3 – 8 год, що в 2 – 3 рази довше, ніж тривалість місцевого ефекту лідокаїну, і в 6 – 12 разів довше, ніж тривалість місцевого ефекту новокаїну [13].

Введення розчину дексаметазону 16 мг внутрішньовенно за 20 хв до інтубації. Глюкокортикоїди, окрім зменшення проявів стресової відповіді організму на операційну травму [4, 14], мають антиеметичну дію, зменшують больову імпульсацію в післяопераційному періоді. Можуть незначно й короточасно підвищувати рівень глюкози в крові [14].

*Інтраопераційний етап.* Використання севофлурана для підтримки анестезії.

Введення ацетамінофену (інфулгану) внутрішньовенно за 20 – 30 хв до закінчення анестезії. Ацетамінофен (інфулган) блокує циклооксигенази (ЦОГ) 2 та 3 тільки в центральній нервовій системі, викликаючи зменшення болю. Використання ацетамінофену (інфулгану) в тера-



*Рис. 2.*

Показники больової імпульсації в ранньому післяопераційному періоді після різних оперативних втручань (ЛХЕ – лапароскопічна холецистектомія, ЛПП – лапароскопічна герніопластика, ЛБВ – лапароскопічні бариатричні втручання, ЛОТК – лапароскопічні операції на товстій кишці).

певтичних дозах (1000 мг 4 рази на добу) не має гепатотоксичного впливу [15, 16].

*Післяопераційний період.* У післяопераційному періоді знеболювання виконуємо планово. Для цього використовуємо комбінацію: ацетамінофен (інфулган) 1000 мг 4 рази на добу + НПЗП парентерально та ректально (дескетопрофен та диклофенак) разом з блокаторами протонної помпи. НПЗП, окрім зменшення болю, мають виражений протизапальний ефект. Використовуємо їх короточасно, тому вони не викликають побічної дії, характерної для довготривалого використання (тромбоцитопенії). Блокатори протонної помпи зменшують подразнюючу дію на слизову оболонку травного каналу [16].

При високому рівні болю використовували опіодний анагетик налбуфін (агоніст–антагоніст опіатних рецепторів) у дозі 10 – 20 мг внутрішньовенно.

У схемі ММА для лапароскопічних бариатричних втручань та резекцій товстої кишки обов'язковою була комбінація з ЕПА, яку виконували напередодні оперативного втручання. Даний метод знеболювання використовувався нами на всіх етапах перебування хворого в стаціонарі (попереджувальна, інтра – та післяопераційна аналгезія). Окрім відчутного протибольового ефекту, катетеризація епідурального простору з наступним введенням анестетика сприяє швидкому відновленню рухальної функції травного каналу.

Для контролю рівня больової імпульсації в післяопераційному періоді ми використовували класичну візуально–аналогову шкалу (ВАШ) в перші 3 доби після операції.

**Результати**

Для кожної групи пацієнтів (у залежності від виду оперативного втручання) визначали показники больової імпульсації за ВАШ (рис. 2) та середню тривалість стаціонарного лікування.

Проаналізувавши вираженість больової імпульсації після лапароскопічної холецистектомії, зафіксували на 1-шу добу рівень болю за ВАШ  $2,87 \pm 0,74$ , на 2-гу добу –  $2,01 \pm 0,50$  ( $p < 0,001$ ). Середня тривалість перебування у стаціонарі становила 1,72 доби.

Для лапароскопічної герніопластики зазначені показники були такими:  $3,44 \pm 0,67$ ,  $2,06 \pm 0,51$  ( $p < 0,001$ ) та 1,43 доби відповідно. Ми вважаємо, що вищий рівень болю після лапароскопічної герніопластики обумовлений больовими відчуттями в місцях фіксації сітчастого протеза скобками до передньої черевної стінки.

Аналізом інтенсивності болю після лапароскопічних баріатричних втручань та лапароскопічних втручань на товстій кишці виявлено сильнішу больову імпульсацію, ніж після лапароскопічної холецистектомії та лапароскопічної герніопластики, а саме: на 1-шу добу після баріатричних операцій рівень болю за ВАШ становив  $4,24 \pm 0,75$ , після операцій на товстій кишці –  $4,39 \pm 0,84$ , на 2-гу добу він зменшився до  $3,48 \pm 0,57$  ( $p < 0,001$ ) та  $3,48 \pm 0,77$  ( $p < 0,001$ ), на 3-тю добу – до  $2,79 \pm 0,67$  ( $p < 0,001$ ) та  $2,84 \pm 0,69$  ( $p < 0,001$ ) відповідно. Отримані результати вказують на те, що рівень больової імпульсації після даних видів оперативних втручань майже ідентичний, але на 1-шу добу він перевищує рівень больової імпульсації після лапароскопічної холецистектомії та лапароскопічної герніопластики майже в 2 рази, що пов'язано з більш масивною операційною травмою. Втім, спостерігалася тенденція до зменшення рівня больової імпульсації за ВАШ протягом періоду перебування хворих у стаціонарі як після баріатричних втручань, так і після лапароскопічних втручань на товстій кишці. Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі після баріатричних операцій становила  $(4,99 \pm 0,45)$  доби, після лапароскопічних втручань та товстій кишці –  $(4,10 \pm 0,60)$  доби.

## Обговорення

Отримані нами дані вказують на те, що у разі використання ММА хворі суб'єктивно оцінювали біль в ранньому післяопераційному періоді як легкий та помірний. Безумовно, водночас з ММА на рівень больової імпульсації впливає і фактор мінімізації операційної травми, а отже, й операційного стресу завдяки використанню сучасних мініінвазивних оперативних методик.

Ацетамінофен (інфулган) як базовий компонент ММА насправді значно зменшує рівень больової імпульсації після операції. Якщо ацетамінофен використовувати в терапевтичних дозах, його побічна дія (нудота, блювання, ураження печінки) проявляється у поодиноких хворих [10, 14]. С. Ong і співавтори на основі вивчення результатів 21 клінічного дослідження виявили, що комбінація ацетамінофену (інфулгану) з НПЗП ефективно знижувала рівень больової імпульсації на 84 та 64% порівняно з окремим їх використанням [16]. Існує думка, що НПЗП можуть підвищувати рівень неспроможності кишкових або шлункових анастомозів [15]. Останні мета-аналізи шести рандомізованих контрольованих досліджень підтвердили підви-

щений ризик даного ускладнення, однак він був незначущим: відношення шансів за методом Пето (Peto odds ratio – POR) 2,16; 95% довірчий інтервал 0,85–5,53;  $p = 0,11$  [11].

Використання ЕПА в комплексі ММА не тільки сприяє адекватному знеболюванню після операції, а й прискорює відновлення функції травного каналу, зменшує стресову відповідь організму пацієнта та інсулінорезистентність, частоту ускладнень з боку дихальної та серцево-судинної систем [12]. Ми вважаємо за доцільне використовувати ЕПА тільки тоді, коли передбачається втручання на шлунку або тонкій чи товстій кишці.

## Висновки

1. ММА є однією з ключових ланок програми FTS. Ефективність зменшення ПБ у перші доби після хірургічного втручання прямо впливає на швидкість відновлення організму пацієнта та тривалість стаціонарного лікування. Адже пацієнт, який не має больової імпульсації, здатний до швидкої активізації, що позитивно впливає на його психологічний стан. Ще одним важливим ефектом ММА можна вважати відмову від використання наркотичних анагетиків у періопераційному періоді.

2. Профілактику ПБ слід починати ще до операції з введення ацетамінофену (інфулгану), за необхідності виконувати катетеризацію епідурального простору, застосовувати місцеву інфільтраційну анестезію майбутніх місць інсерції троакарів пролонгованими місцевими анестетиками (0,5% розчин лонгокаїну). В післяопераційному періоді ефективною є комбінація ацетамінофену (інфулгану) та НПЗП, яку призначають планово, а не на вимогу хворого. За високого рівня болю доречно використовувати опіоїди.

3. FTS уже на рівні доказової медицини показала свою ефективність. Розроблено протоколи прискореного відновлення після операцій (Enhanced Recovery after Surgery – ERAS), які включають у себе й ММА, для різних типів хірургічних втручань. Безумовно, їх імплементація в практичну діяльність є складною справою, адже потребує консолідованої роботи всього медичного персоналу, що бере участь у лікуванні хворого (хірургів, анестезіологів, лікарів інтенсивної терапії, середнього медичного персоналу). Швидке відновлення після операцій позитивно впливає на якість лікування та дає змогу економити кошти на перебування хворого у стаціонарі.

## Підтвердження

**Фінансування.** Дослідження є фрагментом планової НДР. Фінансування за рахунок державного бюджету.

**Участь авторів.** Іоффе О. Ю. – керівництво дослідженням, дизайн статті; Стеценко О. П. – аналіз отриманих даних, написання тексту; Кривоустов М. С. – статистичне опрацювання даних, дизайн статті; Тарасюк Т. В., Цюра Ю. П. – збір та опрацювання матеріалу.

**Конфлікт інтересів.** Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

**Згода на публікацію.** Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

### References

1. Gan T, Habib A, Miller T, White W, Apfelbaum J. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin.* 2013;30(1):149–60. doi: 10.1185/03007995.2013.860019.
2. Kehlet H, Dahl J. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993;77(5):1048–56. doi: 10.1213/00000539-199311000-00030.
3. Upp J, Kent M, Tighe P. The evolution and practice of acute pain medicine. *Pain Med.* 2013;14(1):124–144. doi: 10.1111/pme.12015.
4. Kehlet H, Wilmore D. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* 2008;248(2):189–98. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.
5. Bujedo MB, Santos GS, Azpiazua UA, Noriega RA, Salazar GD, Andueza AM. Multimodal analgesia for the management of postoperative pain. In: Racz G, editor. *Pain and Treatment.* In Tech Open Access Publisher; 2014; doi: 10.5772/57401.
6. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye A, Vadivelu N, Urman R. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(1):59–79. doi: 10.1016/j.bpa.2014.03.001.
7. Wick E, Grant M, Wu C. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques. *JAMA Surgery.* 2017;152(7):691. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
8. Buvanendran A, Kroin J. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(5):588–93. doi: 10.1097/ACO.0b013e31817f2c1a.
9. Young A, Buvanendran A. Recent advances in multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2012;30(1):91–100. doi: 10.1016/j.anclin.2011.12.002.
10. Tan M, Law L, Gan T. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways. *Can J Anesth.* 2014;62(2):203–18. doi: 10.1007/s12630-014-0275-x.
11. Burton T, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(1):126–34. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825fe927.
12. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606–17. doi: 10.1093/bja/78.5.606.
13. Babina Y, Konoplitsky V, Kalinchuk O, Dmytriiev D, Nazarchuk O, Andriets E. Experience in the local use of 0.25% bupivacaine for the treatment of postoperative pain. *Pain med.* 2019;4(1):17–23. doi: 10.31636/pmja.v4i1.2.
14. Rosero E, Joshi G. Preemptive, preventive, multimodal analgesia. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4 Suppl 2):85S–93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000671.
15. Klein M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage. NSAIDs and anastomotic leakage. *Dan Med J.* 2012 Mar;59(3):B4420. PMID: 22381097.
16. Ong C, Seymour R, Lirk P, Merry A. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010; 110(4): 1170–9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281.

Надійшла 29.08.2019