

УДК 616.246.5-001-025.1

КОПЧАК В.М., КОПЧАК К.В., ХОМЯК І.В., ДУВАЛКО О.В., ПЕРЕРВА Л.О., ДАВИДЕНКО Н.Г., РОМАНІВ Я.В., ТКАЧУК О.С.

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМНУ, м. Київ

## ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЗНЕБОЛЮВАННЯ ПРИ ВИКОНАННІ РЕЗЕКЦІЙНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ

**Резюме.** У статті розглядається можливість використання ефективного комплексу хірургічних та консервативних заходів із метою зниження кількості призначень наркотичних засобів у післяопераційному періоді. У комплексі заходів пропонується застосовувати лапароскопічний доступ при виконанні резекційних втручань на підшлунковій залозі, що дозволяє зменшити травму передньої черевної стінки. При цьому пропонується використовувати епідуральну анестезію, яка, крім знеболювальної дії, має позитивний вплив на перистальтику кишечника в післяопераційному періоді. Третьою ланкою в комплексі заходів рекомендується призначення знеболювальних препаратів, а саме нестероїдних протизапальних препаратів, наприклад Ксефокаму. Такий комплекс підходів сприяє адекватному знеболюванню та можливості відмовитись від аналгезії наркотичними анальгетиками у 95,7 % хворих.

**Ключові слова:** резекція, післяопераційне знеболювання, Ксефокам.

Однією з проблем хірургії підшлункової залози є виражений післяопераційний больовий синдром. Боротьба з болем є одним із найбільш важливих завдань у післяопераційному періоді. Панкреатичний біль відображає підвищення чутливості аферентних нейронів підшлункової залози та розвиток нейрогенного запалення. Запальна реакція характеризується виділенням ряду запальних медіаторів, ендогенних нейропептидів та виділенням цитокінів імунокомпетентними клітинами. Неконтрольованість цього процесу призводить до пошкодження нервових структур та підвищення збудливості [1, 2].

Ефективним методом лікування болю є наркотичні знеболювальні препарати. Але, незважаючи на сильну знеболювальну дію, вони мають ряд побічних впливів на організм пацієнта, які особливо небажані в післяопераційному періоді. Одним із найбільш значимих побічних ефектів є розвиток опіоїд-індукованої дисфункції кишечника, яка характеризується порушенням перистальтики, нудотою, запорами [1, 2, 5].

У дослідженнях поширеності шлунково-кишкових симптомів у пацієнтів, які отримували опіоїди при непухлинних захворюваннях ПЗ, було повідомлено, що вони трапляються у 58 % випадків, що значно погіршувало перебіг післяопераційного періоду [2].

Крім того, були опубліковані дані щодо опіоїд-індукованої гіпералгезії, яка характеризується парадоксальним ефектом, при якому прийом опіоїдних анальгетиків може знизити больовий поріг та призвести до появи атипичного болю, не пов'язаного з попередньо існуючим болем [3].

Питання вибору знеболюючих препаратів слід ретельно розглядати в післяопераційному періоді. Своєчасне та ефективне знеболювання допомагає в ранній мобілізації хворого та у швидкій реабілітації. Знеболюючі препарати мають бути ефективними та мати мінімальні побічні ефекти [4, 6].

За нашим досвідом, використання опіоїдних анальгетиків при оперативних втручаннях на підшлунковій залозі з застосуванням лапаротомного доступу необхідне в усіх випадках. Після таких тяжких оперативних втручань, як дистальна резекція підшлункової залози та панкреатодуоденальна резекція, тривалість післяопераційного знеболювання наркотичними анальгетиками становила до  $2,00 \pm 0,67$  доби. При цьому в першу післяопераційну добу у 9,8 % хворих виникли симптоми опіоїд-індукованої дисфункції кишечника, а саме запаморочення та нудота, що потребували додаткового введення протиблювотних препаратів центральної дії, що селективно блокують 5HT<sub>3</sub>-серотонінові рецептори. Це перешкоджало ранній активізації пацієнтів та ранньому початку ентерального харчування. У 13,8 % хворих були проблеми з відновленням адекватної перистальтики в післяопераційному періоді, що також призводило до ряду проблем.

Іншими небажаними явищами при використанні опіоїдів є надмірна седация, труднощі в дозуванні для

© Копчак В.М., Копчак К.В., Хомяк І.В., Дувалко О.В., Перерва Л.О., Давиденко Н.Г., Романів Я.В., Ткачук О.С., 2015

© «Медицина невідкладних станів», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

досягнення оптимального співвідношення ефективної знеболювальної дії та появи небажаних реакцій. Передозування цих препаратів призводить до депресії дихального центру, серцево-судинних порушень.

Ми зацікавилися питанням, чи можливо розробити ефективний комплекс хірургічних та консервативних заходів із метою зниження кількості призначень наркотичних засобів у післяопераційному періоді.

У пошуках відповіді на це питання ми розробили комплексний підхід до лікування пацієнтів, яким було необхідне оперативне втручання на підшлунковій залозі. У комплексі заходів ми застосовували лапароскопічний доступ при виконанні резекційних втручань на підшлунковій залозі, який дозволяє зменшити травму передньої черевної стінки. Ми використовували епідуральну анестезію, яка, крім знеболювальної дії, справляє позитивний вплив на перистальтику кишечника в післяопераційному періоді. Третьою ланкою в комплексі заходів було призначення знеболювальних препаратів, а саме нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Основні терапевтичні ефекти НПЗП — анальгетичний, протизапальний та жарознижувальний — засновані на зниженні синтезу простагландинів із арахідонової кислоти за рахунок інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ). ЦОГ існує в двох формах: ЦОГ-1 постійно присутня у всіх тканинах, синтез ЦОГ-2 суттєво зростає на фоні запалення. Уявлення про різну роль ізоформ ЦОГ у механізмах запалення та виникнення небажаних явищ із боку ШКТ призвели до розробки селективних інгібіторів ЦОГ-2. Однак дослідження останніх років показали, що в деяких органах і системах ЦОГ-2 синтезується в постійному режимі. І використання високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 призводить до підвищення кардіоваскулярних ризиків. Крім того, частота виникнення гастротоксичних побічних реакцій при застосуванні селективних інгібіторів залежить від дози препарату.

З усіх НПЗП ми віддавали перевагу Ксефокаму, оскільки він збалансовано інгібує обидві ізоформи ЦОГ та, окрім вираженої знеболювальної дії, має потужну протизапальну дію, що дуже актуально при резекційних оперативних втручаннях на підшлунковій залозі.

Ми проаналізували результати застосування нашого комплексного підходу у 23 хворих, яким було виконано лапароскопічні резекційні оперативні втручання на підшлунковій залозі з використанням запропонованої схеми післяопераційного знеболювання. Було виконано 10 дистальних резекцій підшлункової залози (2 з них зі збереженням селезінки). Лапароскопічний доступ виконували при потенційно доброякісних патологіях та при пухлинах із низьким потенціалом злоякісності. В одному випадку виконано дистальну субтотальну резекцію підшлункової залози — RAMPS anterior (передню радикальну антеградну модульну дистальну резекцію підшлункової залози зі спленектомією), при підозрі на злоякісність процесу. У 8 хворих виконано енуклеацію кістозних пухлин або потенційно доброякісних солідних новоутворень, у 4 хворих виконано панкреатодуоденальну резекцію: в 1 хворій

була пухлина дистального відділу холедоха, в 1 хворого було захворювання голівки підшлункової залози, а у 2 — пухлини великого сосочка ДПК. В 1 пацієнтки з нейроендокринною пухлиною виконана центральна резекція підшлункової залози. Всім хворим застосовували запропонований метод післяопераційного знеболювання: епідуральну аналгезію 2% розчином лідокаїну в поєднанні з НПЗП, а саме Ксефокамом по 8 мг 2 рази на добу в/в або в/м.

Критерієм до призначення наркотичних знеболюючих була недостатня знеболювальна дія лідокаїну в поєднанні з введенням Ксефокаму або потреба в призначенні Ксефокаму більше ніж 2 рази на добу.

Результатом застосованого нами комплексного підходу стало те, що призначення наркотичних препаратів у цій групі пацієнтів знадобилось в одному (4,3 %) випадку.

Після лапароскопічних дистальних резекцій підшлункової залози у 2 (20 %) хворих виник гострий післяопераційний панкреатит кукси підшлункової залози, в одній із цих хворих виникла панкреатична нориця (postoperative pancreatic fistula, grade B), що потребувала додаткової консервативної терапії та одноразового введення наркотичного анальгетика. Для порівняння, при використанні стандартного підходу при виконанні дистальної резекції підшлункової залози частка ускладнень становить 35 %, з них панкреатогенні ускладнення виявлені у 28,3 %.

Всі хворі досліджуваної групи були активізовані з 1-ї післяопераційної доби, явищ гастростазу, нудоти, запаморочення не спостерігали. Тривалість знеболювання ін'єкційною формою Ксефокаму становила в середньому  $3,0 \pm 1,5$  доби.

Для швидкого досягнення знеболюючого ефекту лікування розпочиналось з ін'єкційної форми препарату Ксефокам. У подальшому хворих переводили на таблетовану форму в дозі 8 мг 2 рази на добу, що дозволяло виписати пацієнта на 3-тю — 5-ту добу для подальшого амбулаторного лікування за місцем проживання. Для досягнення швидкої знеболювальної дії застосовували внутрішньо Ксефокам Репід у дозі 8 мг.  $C_{max}$  у плазмі таблетованого препарату Ксефокам досягається через 1–2 години після внутрішнього прийому,  $C_{max}$  препарату Ксефокам Репід досягається через 20–30 хвилин та еквівалентна  $C_{max}$  для лікарських форм Ксефокаму, призначених для парентерального введення.

Ксефокам не призначали хворим із тяжкою формою печінкової та ниркової недостатності та пацієнтам із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки.

Побічної дії Ксефокаму при такій схемі застосування ми не спостерігали.

Ксефокам належить до НПЗП, похідних оксикаму, він збалансовано інгібує ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Ксефокам має виражену анальгетичну та протизапальну активність, а також низький ризик виникнення побічних ефектів. Це пояснюється особливостями фармакокінетики та фармакодинаміки лорноксикаму, що є діючою речовиною препарату Ксефокам. На відміну від інших НПЗП, Ксефокам не має інгібуючого впливу на

активність ферменту 5-ліпоксигенази і, таким чином, не пригнічує синтез лейкотрієнів, шунтуючи метаболізм арахідонової кислоти на 5-ліпоксигеназний шлях; арахідонова кислота та її ліпоксигеназні метаболіти можуть діяти як ретроградні медіатори, стимулюючи переробку больових імпульсів у спинному мозку. Крім того, Ксефокам має найкоротший серед оксикамів період напіввиведення (3–4 години), що знижує ризик виникнення побічних ефектів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту. Ще однією особливістю Ксефокаму є стимуляція утворення ендогенних опіоїдів — динорфіну та ендорфіну, що свідчить про можливість препарату впливати на центральні механізми патогенезу больового синдрому [3, 4].

Метаболізм препарату відбувається в печінці під дією цитохрому P450 з утворенням фармакологічно неактивних метаболітів, 1/3 їх виводиться через нирки та 2/3 — через шлунково-кишковий тракт, при цьому ентеропечінкова циркуляція відсутня. Подвійний шлях екскреції препарату знижує навантаження на органи та покращує переносимість, таким чином, при легкому та помірному ступені печінкової недостатності корекція дози не потрібна, що дуже важливо у хворих із пухлинами голівки підшлункової залози з розвитком біліарної гіпертензії, холангіту та печінкової недостатності.

Таким чином, Ксефокам демонструє хорошу переносимість порівняно з іншими НПЗП. Тим не менше необхідно відмітити, що при прийомі препарату можливе виникнення таких побічних явищ: абдомінальний біль, анемія, гастроінтестинальні небажані явища, такі як анорексія, диспепсія, рідше виразки, кровотечі, перфорації, запори, дерматити та фотосенситивність. Препарат не слід призначати пацієнтам із тяжкою нирковою або печінковою недостатністю.

Копчак В.М., Копчак К.В., Хомяк І.В., Дувалко О.В.,  
Перерва Л.О., Давыденко Н.Г., Романив Я.В., Ткачук О.С.  
ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии  
им. А.А. Шалимова» НАМНУ, г. Киев

#### ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ РЕЗЕКЦИОННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

**Резюме.** В статье рассматривается возможность использования эффективного комплекса хирургических и консервативных мероприятий с целью снижения количества назначений наркотических средств в послеоперационном периоде. В комплексе мероприятий предлагается применять лапароскопический доступ при выполнении резекционных вмешательств на поджелудочной железе, что позволяет уменьшить травму передней брюшной стенки. При этом предлагается использовать эпидуральную анестезию, которая, кроме обезболивающего действия, оказывает положительное влияние на перистальтику кишечника в послеоперационном периоде. Третьим звеном в комплексе мероприятий рекомендуется назначение обезболивающих препаратов, а именно нестероидных противовоспалительных препаратов, например Ксефокама. Такой комплекс подходов способствует адекватному обезболиванию и возможности отказаться от анальгезии наркотическими анальгетиками у 95,7 % больных.

**Ключевые слова:** резекция, послеоперационное обезболивание, Ксефокам.

Застосування препарату Ксефокам сприяло ефективному контролю больових відчуттів, зниженню їх інтенсивності та усуненню обмежень фізичної активності, пов'язаних із болем.

Комплекс підходів до лікування післяопераційного болю (застосування лапароскопічного доступу, епідуральна анестезія та введення Ксефокаму) сприяв адекватному знеболюванню та можливості відмовитись від анальгезії наркотичними анальгетиками у 95,7 % хворих.

Таким чином, застосування розроблених заходів дозволило зменшити використання наркотичних знеболювальних препаратів та скоротити період реабілітації хворих із резекційними втручаннями на підшлунковій залозі.

#### Список літератури

1. Mariam Hameed. Pain Management in Pancreatic Cancer / Mariam Hameed, Haroon Hameed, Michael Erdek // *Cancers*. — 2011. — Vol. 3. — P. 43-60.
2. Pain and chronic pancreatitis: A complex interplay of multiple mechanisms / Jakob Lykke Poulsen, Soren Schou Olesen, Lasse Paludan Malver [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 19. — P. 7282-7291.
3. Hyeon Jeong Lee Opioid induced hyperalgesia in anesthetic settings / Hyeon Jeong Lee, David C. Yeomans // *Korean J. Anesthesiology*. — 2014. — Vol. 67(5). — P. 299-304.
4. Mowafi H.A. Intravenous lornoxicam is more effective than paracetamol as a supplemental analgesia after lower abdominal surgery: a randomized controlled trial / Mowafi H.A., Elmakarim E.A., Ismail S. // *World J. Surgery*. — 2012. — Vol. 36(9). — P. 2039-2044.
5. Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: The different facets of pancreatic pain / Jan G. D'Haese, Mark Hartel, Ihsan Ekin Demir [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 20. — P. 9154-9161.
6. A Comparative Study of Efficacy and Safety of Lornoxicam Versus Tramadol as Analgesics After Surgery on Head and Neck / Sudip Kr. Das, Manasi Banerjee, Shirsendu Mondal [et al.] // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg*. — 2013. — Vol. 65. — P. 126-130.

Отримано 20.02.15  
XEFO-PUB-032015-56 ■

Копчак В.М., Копчак К.В., Хоміак І.В., Дувалко О.В.,  
Перерва Л.О., Давыденко Н.Г., Романив Я.В., Ткачук О.С.  
State Institution «National Institute of Surgery and  
Transplantology named after O.O. Shalimov» of National  
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

#### POSTOPERATIVE ANALGESIA WHEN PERFORMING PANCREATIC RESECTION SURGERIES

**Summary.** The article discusses the use of an effective complex of surgical and conservative measures to reduce the number of prescriptions of narcotic drugs in the postoperative period. In the complex of measures, it is proposed to apply laparoscopic approach when performing pancreatic resections that can reduce the injury of the anterior abdominal wall. In this, it is proposed to use an epidural anesthesia, which, in addition to the analgesic effect, has a positive impact on intestinal motility in the postoperative period. As the third element in the complex of measures, it is recommended to administer painkillers, namely non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as Xefocam. This complex of approaches promotes adequate pain relief and the possibility to refuse analgesia with narcotic analgesics in 95.7 % of patients.

**Key words:** resection, postoperative analgesia, Xefocam.