

УДК 617.55-089.5+614.2:34

DOI: 10.22141/2224-0586.5.92.2018.143240

Євсєєва В.В.

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна

Досвід застосування налбуфіну гідрохлориду в схемі інтраопераційної мультимодальної аналгезії як частина протоколу прискореної періопераційної реабілітації в баріатричній хірургії

Резюме. Метою даного дослідження було порівняння аналгетичних ефектів налбуфіну гідрохлориду та фентанілу як основних компонентів у схемі інтраопераційної мультимодальної аналгезії у пацієнтів з морбідним ожирінням під час лапароскопічних баріатричних втручань. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 18 пацієнтів із морбідним ожирінням, рандомізовані на дві рівнозначні групи ($n = 9$). У першій групі пацієнти як основний аналгетичний компонент під час анестезії отримували фентаніл, у другій групі — налбуфіну гідрохлорид. Рівень післяопераційного болю оцінювався за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) протягом першої післяопераційної доби. **Результати.** Рівень післяопераційного болю за ВАШ у першу післяопераційну добу статистично не відрізнявся між пацієнтами обох груп. **Висновки.** Відповідно до отриманих даних налбуфіну гідрохлорид є ефективною альтернативою фентанілу як основний аналгетичний компонент в схемі мультимодальної інтраопераційної аналгезії у пацієнтів з морбідним ожирінням при лапароскопічних баріатричних втручаннях.

Ключові слова: баріатрична хірургія; прискорена реабілітація; ожиріння; мультимодальна аналгезія; налбуфіну гідрохлорид

Вступ

Хоча всесвітня епідемія ожиріння протягом декількох десятиліть вплинула на анестезіологічну практику, на даний час, як і раніше, існує відносна відсутність анестезіологічного менеджменту в складованні цієї групи пацієнтів. На жаль, імовірно, немає ідеального методу анестезії або ідеальної комбінації ліків для пацієнта, який страждає від ожиріння [1]. Але основні принципи протоколу ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) в баріатричній анестезіології — зниження інвазії та опіоїдного навантаження [2] — повинні успішно реалізовуватися завдяки використанню неінвазивного анестезіологічного моніторингу та мультимодальної періопераційної аналгезії, які відіграють ключову роль в скороченні застосування опіоїдів, покращують якість післяопераційної аналгезії, що не може не вплинути на загальний результат лікування баріатричного пацієнта [6].

Незважаючи на гарний аналгетичний ефект, наркотичні аналгетики несуть значний ризик і небезпеку при морбідному ожирінні (МО): ризик гіпералгезії, негативний вплив на імунну систему, збільшення частоти післяопераційних нудоти та блювання та, найважливіше, пригнічення дихання у пацієнтів із синдромом сонного апное. Відповідно до протоколів ERAS необхідно використовувати опіоїди короткої дії або принаймні мінімізувати використання опіоїдів тривалої дії у пацієнтів із морбідним ожирінням [5]. У пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ), що не перевищує позначку 40, цю проблему вирішують регіональні методи анестезії. На жаль, застосування цих методів у пацієнтів із МО має певні технічні труднощі [3–5]. Тому розробка альтернативних схем періопераційного знеболювання в баріатричній хірургії є перспективним напрямком.

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Євсєєва Вікторія Вікторівна, лікар-анестезіолог, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, Україна; e-mail: doc-evv@outlook.com; контактний тел.: +38 (050) 440-82-86.

For correspondence: Yevsieieva Viktoriia, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Verkhnya st., 5, Kyiv, 01014, Ukraine, e-mail: doc-evv@outlook.com; phone: +38 (050) 440-82-86.

Найпоширенішим серед опіоїдів, що використовуються в інтраопераційній аналгезії, в Україні є фентаніл — агоніст опіоїдних рецепторів, що взаємодіє переважно з мю-рецепторами центральної нервової системи, спинного мозку і периферичних тканин. Але, крім доброго аналгетичного ефекту та порівняно з промедолом і морфіном, короткотривалою дією фентаніл пригнічує дихальний центр, збуджує блувальний центр і центри блукаючого нерва, викликаючи появу брадикардії, яка суттєво посилюється в поєднанні із севофлураном [7, 9]. Налбуфіну гідрохлорид є опіоїдоподібним аналгетиком групи агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів, агоністом каппа-рецепторів і антагоністом мю-рецепторів, порушує міжнейронну передачу больових імпульсів на різних рівнях центральної нервової системи, впливаючи на вищі відділи головного мозку. Значно меншою мірою, ніж фентаніл, порушує функцію дихального центру і впливає на моторику шлунково-кишкового тракту, не впливає на гемодинаміку [8].

Враховуючи наведені ефекти, використання налбуфіну гідрохлориду як основного аналгетичного агента в схемі інтраопераційної мультимодальної аналгезії при лапароскопічних баріатричних втручаннях може бути доцільним за умови подібного до фентанілу рівня аналгезії.

У даній науковій статті наведені клінічні приклади успішного застосування альтернативної схеми інтраопераційної мультимодальної аналгезії з використанням налбуфіну гідрохлориду як основного аналгетичного компонента та реалізації програми з прискореної періопераційної реабілітації пацієнтів з морбідним ожирінням після проведення лапароскопічних баріатричних втручань.

Метою роботи є порівняння аналгетичної дії фентанілу та налбуфіну гідрохлориду як основних аналгетичних агентів в схемі інтраопераційної мультимодальної анестезії у пацієнтів з морбідним ожирінням під час лапароскопічних баріатричних втручань.

Матеріали та методи

У проведеному дослідженні ми дотримувалися принципів ERAS в періопераційному веденні пацієнтів, малоінвазивності інтраопераційного анестезіологічного моніторингу, мультимодальної аналгезії.

У дослідження було включено 18 хворих на морбідне ожиріння, 8 чоловіків і 10 жінок, віком від 28 до 60 років, з ІМТ 37–55 кг/м², яким за період з 2016 по 2018 рік в ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС були виконані лапароскопічні баріатричні втручання. На етапі передопераційного обстеження супутню патологію діагностовано в усіх пацієнтів: артеріальна гіпертензія — у 18 пацієнтів, цукровий діабет — у 5, гіперкапнія та гіпоксемія — в 11 пацієнтів, синдром сонного апное мали 2 пацієнти. За шкалою ASA 14 пацієнтів віднесено до 2-го класу, 4 пацієнтів — до 3-го класу. Усі паці-

єнти були обстежені згідно з протоколом передопераційної підготовки пацієнтів. 17 пацієнтам була виконана лапароскопічна sleeve-резекція шлунка та 1 пацієнту — лапароскопічне шунтування шлунка. У всіх пацієнтів була реалізована програма прискореного ведення періопераційного періоду.

Пацієнти були рандомізовані на дві групи. До першої групи ($n_1 = 9$) увійшли пацієнти, які як основний аналгетичний компонент інтраопераційно отримували фентаніл внутрішньовенно (в/в) у складі мультимодальної аналгезії. У другу групу ($n_2 = 9$) увійшли пацієнти, які як основний аналгетичний компонент інтраопераційно отримували налбуфіну гідрохлорид в/в у складі мультимодальної аналгезії. В обох групах пацієнти під час премедикації отримували ондансетрон 8 мг, пантопразол 40 мг, декскетпрофен 50 мг внутрішньовенно.

Усім пацієнтам під час операції була проведена комбінована інгаляційна низькопоточкова анестезія севофлураном у поєднанні з періопераційною мультимодальною аналгезією.

Використовуваний метод анестезії — багатокомпонентна збалансована анестезія за такою методикою: премедикація — ондансетрон 8 мг, декскетпрофен 50 мг, пантопразол 40 мг внутрішньовенно. Індукція пропофолом 2–2,5 мг/кг фракційно до досягнення клінічних симптомів наркозу, фентаніл 0,005% 0,2 мг ($n_1 = 9$) або налбуфіну гідрохлорид 100–200 мкг/кг маси тіла ($n_2 = 9$). Інтубація трахеї після релаксації на тлі атракурію безилату 500–600 мг/кг або рокуронію броміду 0,6–1,0 мг/кг. Підтримка анестезії: киснево — севофлуранова суміш FiO₂ 50–55%, севофлуран 1,4–1,8 об.% на видиху (1–1,5 MAC) при потоці не більше 1 л/хв. Показники BIS підтримувалися на рівні 40–50. З метою інтраопераційного знеболення в першій групі ($n_1 = 9$) вводився парацетамол 1000 мг в/в краплинно, фентаніл 2–2,5 мкг/кг атм/ч. У другій групі ($n_2 = 9$) — парацетамол 1000 мг в/в краплинно, налбуфіну гідрохлорид 250–500 мкг/кг кожні 30 хв. Релаксація в обох групах підтримувалася фракційним введенням атракурію безилату 10–20 мг кожні 20–45 хв або рокуронію броміду в тій самій дозі. Інтраопераційний моніторинг пацієнта включав: неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), пульсоксиметрію, електрокардіографію, показники центральної гемодинаміки (математичним методом), визначення концентрації кисню, вуглекислого газу та інгаляційного анестетика на вдиху і видиху, реєстрацію біспектрального індексу в режимі on-line. Інтраопераційно так само визначалися показники кислотно-лужного стану, електролітів, глюкози крові, венозної сатурації. Усім пацієнтам була виконана катетеризація периферичної вени (у 3 випадках за допомогою ультразвукового апарата), темп інтраопераційної інфузії не перевищував 3–5 мл/кг/год. Рівень післяопераційного болю визначався за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) [6].

Оцінка болю за ВАШ проводилась вперше на операційному столі, одразу після екстубації трахеї, далі — через 2, 4, 12 та 24 години після операції двічі (перед знеболюванням та через 30 хв після знеболювання).

Інтерпретація даних за ВАШ:

- 0 — нема болю;
- 1–3 бали — слабкий біль;
- 4–5 балів — помірний біль;
- 6–9 балів — сильний біль;
- 10 балів — найсильніший біль, якій тільки можна уявити.

Інтерпретація результатів знеболювання:

- немає болю — 0 балів;
- адекватне знеболювання — 1–4 бали;
- необхідно додаткове знеболювання (помірний біль) — 5 балів;
- необхідно додаткове знеболювання наркотичними анагетиками (сильний біль) — 6–10 балів.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась за допомогою пакета аналізу статистичних даних EZR (R-Statistics) та авторського пакета Medstat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2011).

Результати та обговорення

Показники, що характеризують гемодинаміку і газообмін протягом операції, наведено в табл. 1.

Наведені дані свідчать, що показники гемодинаміки в обох групах суттєво не відрізнялися між собою впродовж операції та знаходилися в межах інтраопераційної стрес-норми, за винятком періоду через 15 хвилин від початку операції. Показники ЧСС у даний операційний період у групі 1 мали статистично значущу тенденцію до брадикардії та, як наслідок, відносної гіпотонії, обумовленої ефектами комбінації фентанілу із севофлураном. Тому пацієнти в групі фентанілу потребували внутрішньовенного введення атропіну на відміну від пацієнтів у групі налбуфіну гідрохлориду. Показники адекватності оксигенації і вентиляції (SpO_2 і $EtCO_2$) в обох групах відповідали нормальним значенням і не відрізнялися від рівня стрес-норми.

Показники, що характеризують ранню післяопераційну реабілітацію пацієнтів, наведено в табл. 2.

Таблиця 1. Показники гемодинаміки і газообміну в періопераційний період

Показник/ етап	У свідомості		Через 10 хвилин після інтубації трахеї		Основний етап операції		Кінець операції	
	1-ша група (n = 9)	2-га група (n = 9)	1-ша група (n = 9)	2-га група (n = 9)	1-ша група (n = 9)	2-га група (n = 9)	1-ша група (n = 9)	2-га група (n = 9)
Систолічний АТ, мм рт.ст.	160 (145–170)*	160 (135–170)*	84 (60–100)**	132 (120–135)**	130 (115–140)*	125 (120–135)*	120 (110–125)*	120 (120–130)*
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	100 (80–100)*	100 (80–100)	53 (45–63)**	72 (60–80)**	80 (60–80)*	70 (70–80)*	80 (60–80)*	70 (60–80)*
ЧСС, хв ⁻¹	78 (72–92)*	75 (73–88)*	50 (42–58)**	67 (62–72)**	80 (74–88)*	80 (70–85)*	84 (80–87)*	73 (69–77)*
SpO_2 , %	97 (95–98)*	96 (94–99)*	97 (96–97)*	97 (95–98)*	97 (96–100)*	96 (95–97)*	97 (96–100)*	97 (96–100)*
$EtCO_2$, мм рт.ст.	38 (36–40)*	39 (37–41)*	38 (37–40)*	38 (36–40)*	38 (37–40)*	38 (36–40)*	40 (39–42)*	39 (38–40)*

Примітки: * — порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок, статистично незначимі відмінності ($p \geq 0,05$, W-критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускала — Уолліса, критерій χ^2) між показниками в 1-й і 2-й групах; ** — статистично значимі відмінності ($p \leq 0,05$, T-критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускала — Уолліса) показників відновлення спонтанного дихання у групах порівняння.

Таблиця 2. Показники, що характеризують ранню післяопераційну реабілітацію пацієнтів (оцінювалися з моменту нульової концентрації севофлурану на видиху)

Показник	Перша група (n = 9)	Друга група (n = 9)
Розплющування очей, хв	6 (6–9)*	8 (8–9)*
Ефективне спонтанне дихання, хв	6 (5–7)**	4 (3–6)**
Екстубація, хв	8 (8–10)*	8 (8–11)*
Рівень післяопераційного болю за ВАШ, бал	0 (0–1)*	0 (0–1)*

Примітки: * — порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок, статистично незначимі відмінності ($p \geq 0,05$, W-критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускала — Уолліса, критерій χ^2) між показниками в 1-й (основній), 2-й (порівняння) групах; ** — статистично значимі відмінності ($p \leq 0,05$, T-критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускала — Уолліса) показників відновлення спонтанного дихання у групах порівняння.

Таблиця 3. Показники рівня післяопераційного болю за ВАШ у першу добу після операції

Показник, бали	Час після операції, год			
	2	4	12	24
Рівень болю у першій групі (n = 9)	2 (2–3) *	4 (3–5)*	3 (3–4)*	2 (1–3)*
Рівень болю у другій групі (n = 9)	2 (2–3)*	2 (2–4)*	2 (2–3)*	1 (0–2)*

Примітки: *— порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок, статистично незначимі відмінності ($p \geq 0,05$, *W*-критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Крускала — Уолліса, критерій χ^2) між показниками в 1-й і 2-й групах.

Як видно з табл. 2, дані в обох групах суттєво не відрізняються між собою, за винятком вірогідного подовження часу відновлення спонтанного дихання в групі фентанілу порівняно з налбуфіном гідрохлоридом. Але відновлення свідомості скоріше відбувалося в групі фентанілу, імовірно, це обумовлено більш короткою дією порівняно з налбуфіном гідрохлоридом.

Екстубація в обох групах здійснювалася на операційному столі, відповідно, не було потреби у проведенні продовженої штучної вентиляції легенів (ШВЛ). При цьому рівень післяопераційного болю на операційному столі за ВАШ в обох групах був мінімальним — 0–1 бал. Показники гемодинаміки під час операції суттєво не відрізнялись у пацієнтів обох груп.

Оскільки налбуфіну гідрохлорид практично не пригнічує дихальний центр, потреба у введенні міорелаксантів у групі налбуфіну гідрохлориду при однаковій тривалості операції була вищою порівняно з групою фентанілу, але це вірогідно не вплинуло на час відновлення спонтанного дихання та екстубації трахеї. Жоден пацієнт в обох групах не потребував продовженої ШВЛ та післяопераційного моніторингу в умовах відділення інтенсивної терапії.

Динаміка показників рівня післяопераційного болю за ВАШ в першу добу після операції наведено в табл. 3.

У ранньому післяопераційному періоді рівень болю оцінювався з використанням ВАШ за 10-бальною системою. При рівні больового порогу до 5 балів за ВАШ як знеболювальне використовувалися декскетопрофен 100–150 мг на добу та парацетамол 2000–3000 мг на добу; 6 балів і вище — додатково наркотичні аналгетики [3]. Після вищезазначених лапароскопічних бариатричних втручань рівень болю за ВАШ у пацієнтів в обох групах дорівнював у середньому 2–4 бали, відповідно, у наркотичних аналгетиках необхідності не було. У пацієнтів групи фентанілу показники рівня болю за ВАШ упродовж першої післяопераційної доби суттєво не відрізнялись від показників пацієнтів групи налбуфіну гідрохлориду, але мали статистично незначущу тенденцію до зростання до 4-ї післяопераційної години, імовірно, це обумовлене тим, що налбуфіну гідрохлорид має більш подовжену аналгетичну дію порівняно з фентанілом.

Жоден пацієнт в обох групах не потребував продовженої ШВЛ та післяопераційного моніторингу в умовах відділення інтенсивної терапії.

В обох групах не було необхідності у післяопераційному призначенні протиблювотних засобів, що може бути обумовлено антиеметичними ефектами парацетамолу [10]. У всіх пацієнтів була успішно реалізована програма прискореного ведення періопераційного періоду. Всі пацієнти були активізовані протягом першої доби після операції. Ентеральне харчування розпочате з 2-ї післяопераційної доби.

У зв'язку з отриманими даними подана заявка на корисну модель.

Висновки

1. Налбуфіну гідрохлорид є ефективним і безпечним аналгетичним компонентом в складі мультимодальної інтраопераційної аналгезії при лапароскопічних бариатричних втручаннях у пацієнтів із морбідним ожирінням та виступає альтернативою фентанілу.

2. Розробка альтернативних схем інтраопераційної аналгезії в бариатричній анестезіології є актуальним і перспективним напрямком.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. De Baerdemaeker L., Margaron M. Best anaesthetic drug strategy for morbidly obese patients // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2016 Feb. — 29(1). — P. 119–28. — doi:10.1097/ACO.0000000000000286.
2. Awad S., Carter S., Purkayastha S. et al. Enhanced recovery after bariatric surgery (ERABS): clinical outcomes from a tertiary referral bariatric centre // *Obes. Surg.* — 2014. — 24. — P. 753–758.
3. Wulf H. Combined epidural with general anaesthesia vs. General anaesthesia alone in major abdominal surgery. — XXVI annual ESRA congress. — Valencia, Spain, September 12–15, 2007. — P. 238–239.
4. Fischer B. Benefits, risks, and best practice in regional anesthesia: do we have the evidence we need? // *Reg. Anesth. Pain. Med.* — 2010. — 35. — P. 545–8.
5. Lemanu D.P., Srinivasa S., Singh P.P., Johannsen S., MacCormick A.D., Hill A.G., Volk T., Engelhardt L., Spies C., Steinfeldt T., Gruenewald D., Kutter B., Heller A., Werner C., Heid F., Burkle H., Gastmeier P., Wernecke K.D., Koch T., Vincent O., Geiger P., Wulf H. Incidence of infection from catheter procedures for regional anesthesia: first results from the network of DGAI and BDA // *Anaesthesist.* — 2009. — 58. — P. 1107–12.

6. Schumann R. Anaesthesia for bariatric surgery // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. — 2011. — 25(1). — P. 83-93. — doi: 10.1016/j.bpa.2010.12.006.

7. Інструкція до застосування препарату фентаніл. — <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=5481>.

8. Інструкція до застосування препарату налбуфін. — <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=24140>.

9. Інструкція до застосування препарату севофлуран. — <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=4363>.

10. Pickering G., Lorient M.A., Libert F., Eschaliere A., Beaune P., Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 79(4). — P. 371-8.

Отримано 28.05.2018 ■

Евсеева В.В.

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Опыт применения налбуфина гидрохлорида в схеме интраоперационной мультимодальной анальгезии как часть протокола ускоренной периоперационной реабилитации в бариатрической хирургии

Резюме. Целью данного исследования было сравнение анальгетических эффектов налбуфина гидрохлорида и фентанила как основных компонентов в схеме интраоперационной мультимодальной анальгезии у пациентов с морбидным ожирением во время лапароскопических бариатрических вмешательств. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 18 пациентов с морбидным ожирением, разделенные на две равнозначные группы (n = 9). В первой группе пациенты в качестве основного анальгетического компонента во время анестезии получали фентанил, во второй группе — налбуфина гидрохлорид. Уровень послеоперационной боли оценивался по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в течение пер-

вых послеоперационных суток. **Результаты.** Уровень послеоперационной боли по ВАШ в первые послеоперационные сутки статистически не отличался между пациентами обеих групп. **Выводы.** В соответствии с полученными данными налбуфина гидрохлорид является эффективной альтернативой фентанилу в качестве основного анальгетического компонента в схеме мультимодальной интраоперационной анальгезии у пациентов с морбидным ожирением при лапароскопических бариатрических вмешательствах.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия; ускоренная реабилитация; ожирение; мультимодальная анальгезия; налбуфина гидрохлорид

V.V. Yevsieieva

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

The experience of using nalbuphine hydrochloride in the intraoperative multimodal analgesia scheme as a part of the Enhanced Recovery after Surgery protocol in bariatric surgery

Abstract. Background. This study aimed to compare the analgesic efficacy of intraoperative nalbuphine hydrochloride versus fentanyl in morbidly obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. **Materials and methods.** Eighteen patients were randomly divided into two equal groups (n = 9 each). In the first group, patients received intravenous fentanyl during anesthesia, in the second group — nalbuphine hydrochloride as a basic analgesic component. Postoperative pain condition was evaluated using Visual analogue scale. In the recovery room, an observer recorded the pain score, the need for rescue analgesics

during 24 h postoperatively. **Results.** In patients of the fentanyl group, the pain scores according to Visual analogue scale during the first 24 h after surgery did not differ significantly from those in the nalbuphine group (p ≥ 0.05). **Conclusions.** According to the available data, nalbuphine hydrochloride is an effective and safe analgesic component of the multimodal intraoperative analgesia in morbidly obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery and may be an alternative to fentanyl.

Keywords: bariatric surgery; enhanced recovery; obesity; multimodal analgesia; nalbuphine hydrochloride