

Е.Р. Маріано^{1,2}, Д.М. Дікерсон³¹ Відділ анестезіології та періопераційної допомоги Управління у справах ветеранів, Пало-Альто, Каліфорнія, США² Кафедра анестезіології, періопераційної медицини та знеболення, Медична школа Стенфордського університету, Стенфорд, Каліфорнія, США³ Кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю, Відділ охорони здоров'я Університету Нортшорп-Еванстон, Іллінойс, США

Оптимальні комбінації мультимодальної аналгезії після некардіологічних оперативних втручань: час перегляду парадигми?

Мультимодальна аналгезія (ММА) – це стратегія періопераційного контролю болю, яка передбачає поєднання різних методів знеболення, включно з неопіїдними лікарськими засобами, з метою впливу на декілька шляхів формування болювого синдрому в організмі. Центри з надання медичних послуг США (Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS) наразі визначають ММА як «застосування двох або більше препаратів і/або втручань, за винятком системних опіїдів». Попри те що існує практично необмежена кількість можливих комбінацій препаратів і дозувань у межах ММА, на сьогодні бракує чітких рекомендацій щодо того, які саме комбінації є найбільш ефективними. З огляду на розширення використання ММА існує нагальна потреба в чітких рекомендаціях щодо найбільш ефективних комбінацій лікарських засобів для періопераційного знеболення.

Ключові слова: післяопераційне знеболення, больовий синдром, лікування болю, хронічний больовий синдром, нестероїдні протизапальні препарати.

У якості неопіїдних методів знеболення застосовуються місцева, регіонарна анестезія, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ацетамінофен (парацетамол), габапентиноїди, кетамін, агоністи α_2 -адренорецепторів, кортикостероїди та лідокаїн. Загалом, ці групи препаратів дозволяють сформувати щонайменше 84 різні комбінації з двох або більше препаратів і/або методик. Із цих потенційних комбінацій поєднання ацетамінофену та НПЗП у рамках ММА було затверджено під час міжорганізаційного саміту болю (Pain Summit, 2021). Хоча дана схема швидко стала найбільш поширеним варіантом ММА, дедалі більше даних свідчать про те, що ацетамінофен, незважаючи на майже рутинне застосування, може не мати суттєвої ефективності у складі ММА. У зв'язку із цим метою нового дослідження 2025 року було визначити такі комбінації компонентів ММА, які оптимізують контроль післяопераційного болю та дозволяють зменшити використання опіїдів після хірургічних втручань.

Матеріали та методи

Поточне ретроспективне когортне дослідження охоплювало всіх пацієнтів, яким були проведені планові некардіологічні оперативні втручання під загальною анестезією у шести лікарнях системи медичного забезпечення ветеранів (Veterans Health Administration, VA) у період із 1 січня 2017 року до 31 грудня 2022 року. Пацієнтів, яким виконували ендovasкулярні, офтальмологічні, педіатричні та акушерсько-гінекологічні втручання, було виключено, оскільки для цих типів процедур ММА не є поширеною практикою. Інтраопераційну ММА визначали як застосування двох або більше неопіїдних анальгетиків у поєднанні з опіїдом, уведених у період від 6 год до операції й до завершення хірургічного втручання (період лікування). Дексаметазон, який зазвичай застосовують як протиблювотний засіб, вважали компонентом ММА лише у разі введення сумарної дози ≥ 8 мг протягом періоду лікування.

Кількість уведених опіоїдів була перерахована в еквіваленти перорального морфіну (ОМЕs).

Первинними кінцевими точками дослідження були оцінка вираженості післяопераційного болю та використання опіоїдів. У мережі закладів VA інтенсивність післяопераційного болю реєструється кожні 4-6 год за 11-категорійною числовою рейтинговою шкалою (Numerical Rating Scale, NRS, 0-10). У стаціонарних пацієнтів післяопераційний біль визначали як максимальний показник болю, про який повідомив пацієнт, упродовж 24 год після операції. Післяопераційне використання опіоїдів визначали як загальну кількість опіоїдів, уведених протягом 24 год після операції починаючи з моменту переведення з палати післяанестезіологічного нагляду. В амбулаторних пацієнтів післяопераційний біль визначали як максимальний показник болю, зафіксований до моменту виписки.

Результати

Було проаналізовано 23 238 планових некардіологічних операцій, виконаних під загальною анестезією, з яких 46,1% супроводжувалися застосуванням ММА. Втручання із застосуванням ММА були тривалішими, складнішими, частіше виконувалися у стаціонарних умовах

і переважно належали до ортопедичної або загальнохірургічної спеціалізації. Після застосування інструментального змінного аналізу та корекції за відомими чинниками, включно з типом втручання, було показано, що пацієнти, які отримували ММА, повідомляли про менший післяопераційний біль і потребували менших доз опіоїдів. Амбулаторні пацієнти з призначеною ММА мали в середньому на 1,0 бала нижчі показники болю за шкалою NRS порівняно з пацієнтами без ММА (95% довірчий інтервал [ДІ] від -1,6 до -0,4). Аналогічно, стаціонарні пацієнти з ММА потребували на 6,8 ОМЕ менше опіоїдів у післяопераційному періоді порівняно з пацієнтами без ММА (95% ДІ від -10,2 до -3,4).

Найпоширенішим неопіоїдним препаратом був ацетамінофен, який застосовували у 80,3% схем ММА. Регіонарні методи анестезії використовували у 56,1% схем, а дексаметазон — у 51,3%.

Під час оцінки незалежного впливу кожного препарату на біль і використання опіоїдів було встановлено, що НПЗП і дексаметазон забезпечували найбільше статистично значуще зниження максимальних післяопераційних показників болю (середнє зниження: -1,0; 95% ДІ від -1,5 до -0,5 та -1,0; 95% ДІ -1,3 до -0,7 відповідно) (рисунок). Регіонарна анестезія також

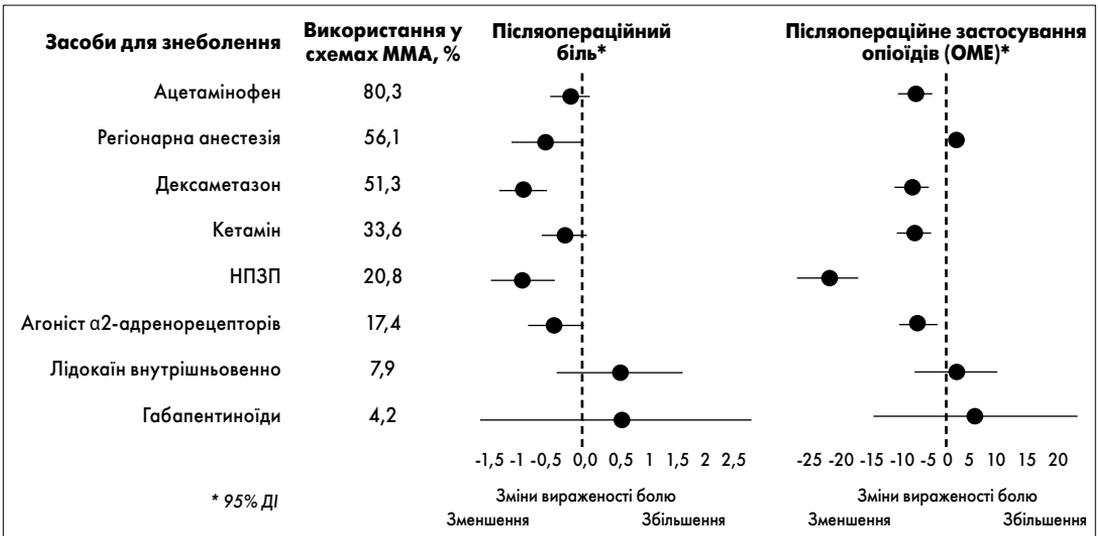


Рис. Вплив неопіоїдних засобів для знеболення на післяопераційний біль та вживання опіоїдів

асоціювалася з меншим, але достовірним зниженням болю на 0,6 бала.

Водночас саме НПЗП як окремий компонент забезпечували найбільше зниження післяопераційного використання опіоїдів серед стаціонарних пацієнтів. Ацетамінофен, дексаметазон, кетамін і агоніст α_2 -адренорецепторів дексмететомідин також асоціювалися зі статистично значущим зменшенням використання опіоїдів, однак цей ефект був значно менш вираженим порівняно з НПЗП. Внутрішньовенний лідокаїн та габапентиноїди не мали впливу ані на післяопераційний біль, ані на використання опіоїдів. Комбінації лікарських засобів, що забезпечували найбільше зниження інтенсивності болю, у стаціонарних пацієнтів включали поєднання дексаметазону з НПЗП. Комбінації НПЗП з дексаметазоном або з регіонарною анестезією забезпечували статистично значуще зниження післяопераційного споживання опіоїдів серед стаціонарних хворих (середнє зменшення: -29,5 ОМЕ, 95% ДІ від -36,9 до -19,5 та -28,4 ОМЕ, 95% ДІ від -40,1 до -16,8 відповідно).

Обговорення

У цьому дослідженні було встановлено, що застосування ММА асоціюється зі зниженням післяопераційного болю та потреби в опіоїдах порівняно з традиційними опіоїд-орієнтованими підходами до періопераційного знеболення. Дослідження доповнює наявну доказову базу, надаючи дані щодо конкретних препаратів, які можуть бути найбільш ефективними у складі схем ММА. Було показано, що саме дексаметазон і НПЗП, а не ацетамінофен (парацетамол), забезпечували найбільше зниження інтенсивності післяопераційного болю та обсягів використання опіоїдів.

Ці результати мають важливі клінічні та наукові наслідки і ставлять під сумнів майже рутинне застосування внутрішньовенного ацетамінофену для контролю післяопераційного болю. Результати підтримують зростаючий масив доказів, які свідчать про те, що внутрішньовенний ацетамінофен може бути недостатньо ефективним у зменшенні

післяопераційного болю, що, своєю чергою, ставить під сумнів його роль у ММА. Незважаючи на те що ацетамінофен був найчастіше застосовуваним неопіоїдним анальгетиком у даному дослідженні, його вплив на післяопераційний біль і потребу в опіоїдах у складі ММА був мінімальним.

Багато сучасних протоколів ММА передбачають поєднання НПЗП та ацетамінофену, ґрунтуючись лише на припущенні щодо їх синергічного ефекту. Проте в даному дослідженні не було виявлено жодних доказів адитивного або синергічного впливу цієї комбінації. Існує кілька можливих інтерпретацій отриманих результатів. Так, запальні медіатори відіграють ключову роль у формуванні гострого післяопераційного болю, тоді як сучасні дані свідчать, що ацетамінофен не має вираженого протизапального ефекту. Це може пояснювати його меншу ефективність порівняно з препаратами, які володіють потужнішою проти-запальною дією.

На відміну від результатів щодо ацетамінофену, НПЗП забезпечували найбільше зниження як післяопераційного болю, так і потреби в опіоїдах, незважаючи на те що вони застосовувалися значно рідше (лише у 20% схем ММА). Порівняно з ацетамінофеном НПЗП мають виражені протизапальні властивості й ефективно блокують утворення ключових медіаторів болю. Хоча існують занепокоєння щодо ризиків порушення функції тромбоцитів, подразнення або кровотеч зі шлунково-кишкового тракту, а також нефротоксичності, більшість досліджень свідчать, що ці ризики є мінімальними, особливо за короткочасного застосування, характерного для протоколів ММА. Це вказує на важливий напрямок для подальших досліджень і перегляду сучасних підходів до періопераційного знеболення.

Висновки

Отримані результати ставлять під сумнів традиційне уявлення про «універсальну» ефективність парацетамолу як обов'язкового компонента ММА. Клінічна користь ацетамінофену в контексті післяопераційного

болю може бути переоціненою, особливо при одночасному застосуванні інших, більш потужних неопіоїдних анальгетиків. НПЗП, завдяки прямому впливу на запальний компонент післяопераційного болю, демонструють більш переконливу анальгетичну та опіоїд-зберігаючу дію. Це має принципове значення, оскільки запалення, на яке впливають НПЗП,

є ключовим патофізіологічним механізмом гострого післяопераційного болю.

Підготувала **Катерина Пашинська**

За матеріалами: Graham L.A., Illarmo S., Wren S.M. et al. Optimal multimodal analgesia combinations to reduce pain and opioid use following non-cardiac surgery: an instrumental variable analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. Published Online First: 13 July 2025. doi: 10.1136/rapm-2025-106720.

Довідка від редакції

У контексті сучасних підходів до періопераційної ММА особлива увага приділяється НПЗП, які забезпечують виражений анальгетичний та опіоїд-зберігаючий ефект за рахунок впливу на запальний компонент післяопераційного болю. Одним із таких препаратів є декскетопрофен – фармакологічно активний S(+)-енантіомер кетопрофену. Декскетопрофен характеризується швидким початком анальгетичної дії, високою біодоступністю та передбачуваним клінічним ефектом, що є принципово важливим у періопераційному періоді. Механізм дії препарату пов'язаний з інгібуванням циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) і, відповідно, зі зменшенням синтезу простагландинів – ключових медіаторів запалення та болю. Завдяки цьому декскетопрофен впливає на патофізіологічну основу гострого післяопераційного болю, а не лише на симптоматичне його сприйняття. У рамках ММА декскетопрофен розглядається як раціональний компонент базової неопіоїдної аналгезії.

На вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальний декскетопрофен представлений, зокрема, препаратом Дексалгін® (виробництво «Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.») у формі розчину для ін'єкцій, таблеток, вкритих оболонкою, та гранул для орального розчину. Важливою перевагою Дексалгіну є можливість його застосування як у пероральній, так і в парентеральній формі, що дозволяє забезпечити безперервність аналгезії на різних етапах періопераційного ведення пацієнта. Перше введення препарату Дексалгін® зазвичай здійснюють безпосередньо перед початком оперативного втручання. У подальшому ін'єкційні введення проводять із визначеними інтервалами протягом перших двох діб після операції. Починаючи з третьої післяопераційної доби можливий перехід на пероральні форми Дексалгіну.

Послідовне застосування декскетопрофену в післяопераційному періоді сприяє істотному зменшенню потреби в опіоїдних анальгетиках і забезпечує стабільний контроль больового синдрому. Парентеральне введення препарату є доцільним у ранньому післяопераційному періоді, коли пероральний шлях обмежений, тоді як подальший перехід на пероральну форму сприяє оптимізації знеболення та зниженню потреби в опіоїдах.

Дексалгін® є обґрунтованим вибором у складі періопераційної ММА за відсутності протипоказань до застосування НПЗП. Його використання відповідає сучасним тенденціям доказової медицини, спрямованим на патогенетично обґрунтований контроль болю та зменшення опіоїдного навантаження.

