



*Бабич В.П., Кучин Ю.Л., Белка К.Ю.,
Мартищенко К.Д.*

ПЕРИОПЕРАЦІЙНА АНАЛГЕЗІЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЙ: РОЛЬ АДЬЮВАНТІВ З ПОЗИЦІЙ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

*Кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної
терапії післядипломної освіти*

*Інститут післядипломної освіти Національного
медичного університету імені О.О.Богомольця*

Периопераційний біль після лапароскопічної холецистоектомії є мультифакторним та складним, включаючи декілька різних та клінічно окремих механізмів болю. Біль є основною скаргою та основною причиною відтермінування виписки пацієнтів. Метою даного огляду був аналіз даних доказової медицини щодо інцидентності та інтенсивності болю після лапароскопічних холецистектомій, його впливу на результати лікування пацієнтів, ефективність та безпечність застосування системних адьювантів – лідокаїну, кетаміну, дексмететомідину.

Ключові слова: *периопераційна аналгезія, лапароскопічні холецистектомії, післяопераційний біль.*

Біль є багатофакторним та суб'єктивним відчуттям, що спричинює стрес пацієнта та інші побічні ефекти з боку дихання, гемодинаміки, імунної відповіді, коагуляції [1]. Лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) є золотим стандартом хірургічного лікування жовчнокам'яної хвороби та характеризується значимо меншою інтенсивністю післяопераційного болю, порівняно з відкритими холецистектоміями. Проте біль є основною скаргою після ЛХЕ та основною причиною відтермінування виписки пацієнта [1].

Периопераційний біль після ЛХЕ є мультифакторним та складним, включаючи декілька різних та клінічно окремих механізмів болю: соматичний біль через проникнення троакарів через передню черевну стінку, вісцеральний біль внаслідок швидкого роздування черевної порожнини зі стисненням судин та нервів та активацією прозапальних медіаторів, вісцеральний біль

в зоні оперативного втручання – жовчного міхура, печінки, діафрагми, очеревини, рефлекторний біль в дерматомі С4 (біль в плечі) – переважно внаслідок роздування очеревини та подразнення діафрагмального нерву [2].

1. Епідеміологія післяопераційного болю та його інтенсивність після ЛХЕ. Загалом післяопераційний біль після ЛХЕ має високу індивідуальну варіабельність у інтенсивності та тривалості, та є важким для прогнозування. За даними різних авторів, 35-65% пацієнтів відчувають помірний та сильний біль в животі та плечі протягом перших 24-48 годин після ЛХЕ [3]. При цьому у 17% пацієнтів сильний біль може залишатися до 7 днів після операції [4].

За даними Dr. Ali A. Dabbagh післяопераційний абдомінальний біль виникає у 72% пацієнтів після лапароскопічних ХЕ, інци-

зійний біль у 60% та біль в правому плечі – у 10% пацієнтів (Рис. 1) [4].

Післяопераційний біль після лапароскопічних ХЕ варіює за інтенсивністю, тривалістю та характером, та зазвичай досягає максимуму у перші 6-12 годин після операції та зменшується протягом 2-3 днів. Біль в плечі зазвичай є помірним за інтенсивністю та триває в середньому 24 години [4]. Інтенсивність болю в більшості випадків є помірною – середня інтенсивність болю за ВАШ від 20 до 60 мм, з наявністю сильного болю (більше 70мм за ВАШ) у 10-20% пацієнтів [5].

2. Знеболення та результати лікування після ЛХЕ. Сьогодні комфорт пацієнта є пріоритетним напрямком будь-якої галузі інтервенційної медицини, а лікування післяопераційного болю відіграє основну роль у задоволенні пацієнтів. Крім того ефективний контроль периопераційного болю дозволяє достовірно покращити результати лікування пацієнтів, скоротити кількість ускладнень та тривалість госпіталізації. Ефективна периопераційна аналгезія достовірно зменшує ризики респіраторних ускладнень – госпітальних пневмоній, ателектазування легень; ускладнень з боку серцево-судинної системи таких як гострий коронарний синдром, артеріальна гіпертензія, аритмії; тромботичних ускладнень; інфекційних ускладнень, в т.ч. сепсису; прискорює

відновлення функцій шлунково-кишкового тракту; знижує ризики хронізації болю; зменшує тривалість госпіталізації та потенційно має економічні переваги; у онкологічних пацієнтів ефективно лікування болю зменшує частоту рецидивів та метастазування [6].

У пацієнтів після ЛХЕ покращення лікування післяопераційного болю дозволяє скоротити тривалість госпіталізації, включаючи навіть амбулаторне ведення таких пацієнтів, за даними деяких авторів [4], зменшити частоту ускладнень з боку дихання та гемодинаміки, частоту опіат-асоційованих ускладнень (нудота, блювання, свербіж, сонливість), прискорити відновлення моторики кишківника та мобілізацію пацієнта, зменшити ризики хронічного післяопераційного болю та підвищити задоволеність пацієнта.

3. Застосування альтернативних та адьювантних препаратів.

На сьогоднішній день тривають дослідження альтернативних та адьювантних препаратів для лікування периопераційного болю під час ЛХЕ. Перспективними в цьому напрямку є такі адьюванти як лідокаїн, кетамін дексмететомідин.

Внутрішньовенна інфузія лідокаїну. Механізм дії цього місцевого анестетика пов'язаний з блокадою нейрональної трансмісії в місці травмизації та з його власною

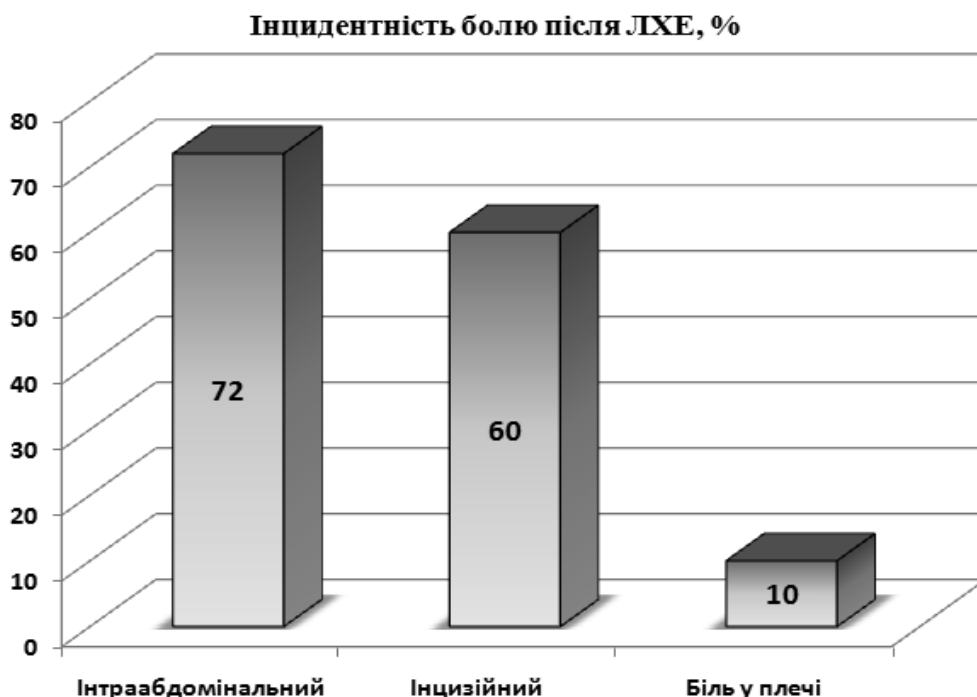


Рисунок 1. Інцидентність болю після лапароскопічних холецистектомій

системною протизапальною активністю, крім того знеболюючі властивості лідокаїну можуть зберігатися навіть після зниження його концентрації в плазмі [7, 8].

У проспективному подвійному-сліпому контрольованому дослідженні Saadawy, що включило 3 групи пацієнтів (по 40 пацієнтів в кожній групі), вивчали вплив внутрішньовенної інфузії лідокаїну та магнія сульфату на якість післяопераційного знеболення та частоту побічних ефектів. Група М отримувала магнію сульфат в болюсній дозі 50 мг/кг внутрішньовенно (в/в) з наступною інфузією 25 мг/кг/год в/в, група L отримувала лідокаїн в болюсній дозі 2 мг/кг в/в з наступною інфузією 2 мг/кг/год в/в, та групі P вводився в/в фізіологічний розчин. Болюсна доза вводилась за 15 хвилин перед індукцією анестезії та інфузія продовжувалась до завершення операції. Абдомінальні болі та болі в плечі оцінювались за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) протягом 24 годин. Споживання морфіну підраховувалось на 2 та 24 години після операції, також монітувалась якість сну та час до появи перистальтики. Результати в групі L показали зменшення потреби в опіатних анальгетиках ($P < 0.05$), пацієнти групи лідокаїну мали достовірну меншу інтенсивність болю через 2, 6 та 12 годин після операції та достовірно швидше відновлення функції кишківника [9].

У іншому рандомізованому контрольованому дослідженні [10], що включило 40 пацієнтів після ЛХЕ, порівнювали внутрішньовенну інфузію лідокаїну з плацебо. Лідокаїн 2% призначали болюсом 1,5 мг/кг під час індукції анестезії, з наступною інфузією 2 мг/кг/год інтраопераційно та 1,3 мг/кг/год протягом 24 годин після операції. Внутрішньовенна інфузія лідокаїну покращувала ефективність аналгезії, прискорювала відновлення функції кишківника та призводила до достовірного прискорення виписки пацієнтів.

У 2011 році було опубліковано мета-аналіз 29 досліджень периопераційної внутрішньовенної інфузії лідокаїну, що включив 1754 пацієнта [11]. За даними мета-аналізу внутрішньовенна інфузія лідокаїну зменшувала інтенсивність болю в спокої та при кашлі, це було найбільш достовірним в дослідженнях абдомінальних хірургічних втручань. Крім того, внутрішньовенна інфузія лідокаїну асоціювалася зі зменшенням тривалості госпіталізації, частоти нудоти та

блювання, більш швидким відновленням функції кишківника.

У 2015 році опубліковано метааналіз Cochrane, присвячений ефективності периопераційної інфузії лідокаїну [12], що включив 45 досліджень та 2802 пацієнта. За висновками авторів, периопераційна інфузія лідокаїну зменшує інтенсивність болю та частоту нудоти у порівнянні з плацебо. Проте на сьогоднішній день недостатньо даних щодо впливу лідокаїну на функцію кишківника, тривалість госпіталізації та інші результати лікування.

Таким чином, аналіз даних контрольованих досліджень та мета-аналізів, вказує, що внутрішньовенна інфузія лідокаїну під час ЛХЕ та в ранньому післяопераційному періоді, мала достовірний аналгетичний ефект, запобігала хронізації болю, зменшувала споживання анестетиків та опіатів, достовірно прискорювала відновлення функції кишківника та зменшувала тривалість госпіталізації. У більшості досліджень лідокаїн використовували болюсом в дозі 1,5-2 мг/кг та з наступною постійною інфузією 1,5-3 мг/кг/год під час ЛХЕ. З іншого боку, багато авторів вказують на достовірну протизапальну активність лідокаїну та потенційні можливості модуляції хірургічної стресової відповіді.

Внутрішньовенна інфузія кетаміну. Останнім часом підвищився інтерес до використання антагоністів NMDA-рецепторів для покращення периопераційного знеболення. Кетамін проявляв знеболюючі властивості як окремий препарат і як допоміжний засіб до інших анальгетиків (наприклад, морфін, фентаніл і трамадол) [13]. Аналгетичний ефект кетаміну забезпечується антагонізмом рецепторів NMDA, при цьому, кетамін модулює центральну сенсорну обробку болю [14].

За даними Brian M. Radvansky кетамін показав себе потужним антигіпералгетиком. Він може протидіяти опіоїд-індукованої гіпералгезії та попереджувати розвиток толерантності до опіатів [15].

В дослідженні Kwok R.F. та співавторів оцінювався вплив малих превентивних доз кетаміну на післяопераційний біль. В рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні порівняли вплив кетаміну на післяопераційний біль після гінекологічних лапароскопічних операцій при введенні до розрізу та після накладення шву і групу з плацебо-контролем. 135 пацієнтів

були поділені для передопераційного та післяопераційного введення кетаміну в болюсній дозі 0,15 мг/кг, та плацебо-контроль група. Анестезіологічна техніка була стандартизованою. Опитування пацієнтів проводилось протягом 4 тижнів після операції. Пацієнти з групи передопераційного введення кетаміну показали зниження інтенсивності болю в перші 6 годин після операції в порівнянні з групою післяопераційного введення ($P=0,001$) та групи плацебо-контролю. Інтервал часу до першої вимоги знеболення в першій групі (1.8 год) був довшим в порівнянні з другою (1.2 год) та третьою (0,7 год) групами. Потреба в опіатах в першій групі була меншою (1.5 +/- 2.0 мг) в порівнянні з другою групою (2.9 +/- 3.1 мг) та групою плацебо-контролю. Не спостерігалось істотних відмінностей в гемодинамічних змінах та побічних ефектах. Жоден пацієнт не скаржився на галюцинації та нічні кошмари [16].

Опубліковано декілька мета-аналізів щодо ефективності кетаміну при періопераційному застосуванні [17]. Автори повідомляють про зменшення споживання опіатів, інтенсивності болю та збільшення часу до першої аналгезії. З іншого боку, наявні дані про негативні ефекти кетаміну щодо когнітивних функцій та порушень сну. Таким чином, кетамін може бути перспективним адьювантом для покращення ефективності періопераційного знеболення під час ЛХЕ, проте необхідні подальші контрольовані дослідження його ефективності та безпечності.

Внутрішньовенна інфузія дексметомідину. Дексметомідин, селективний агоніст альфа-2-адренорецепторів, має седативний, аналгетичний та опіоїд-зберігаючий ефекти при періопераційному застосуванні [18]. Седативний та антиноцицептивний ефекти дексметомідину обумовлені стимуляцією альфа-2-адренорецепторів, які розташовані в locus coeruleus [18]. Сьогодні опубліковано більше 100 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та мета-аналізів системного аналгетичного ефекту дексметомідину при різних хірургічних втручаннях [20].

За даними РКД, що включило 60 пацієнтів, періопераційна інфузія низьких доз дексметомедіну під час ЛХЕ дозволяє краще контролювати гемодинамічну відповідь після інтубації, пневмоперитонеума та екстубації, а також забезпечує легкий седа-

тивний ефект і зменшує інтенсивність післяопераційного болю без будь-яких значимих побічних ефектів [21]. В дослідження Roopam S. G. та співавторів було включено 30 пацієнтів, яким планувалась лапароскопічна операція [22]. Навантажувальна доза дексметомедіну складала 1 мг/кг протягом 15 хвилин. В премедикацію було включено глюкопіролат 4 мг/кг, мідазолам 0.03 мг/кг та ондасетрон 4 мг в/в. Через 15 хвилин доза дексметомедіну переводилась на підтримуючу 0.2 мг/кг/год. Всі пацієнти отримували фентаніл в дозі 1,5 мг/кг в/в. Результати дослідження показали зменшення гемодинамічних коливань під час ларингоскопії та пневмоперитонеума, зменшення споживання пропофолу та ізофлюрану.

Мета-аналіз 7 РКД, опублікований у 2015 році [23], показав, що додаткова періопераційна інфузія дексметомідину знижує інтенсивність болю ($p=0,002$), споживання морфіну ($p<0,0001$), ризик нудоти та блювання ($p<0,0001$), свербіжу ($p<0,05$).

Інший мета-аналіз (Cochrane) включив 7 РКД та 470 пацієнтів, та був присвячений періопераційній інфузії дексметомідину під час абдомінальних хірургічних втручань. Автори мета-аналізу зробили більш стримані висновки: дексметомідин має опіат-зберігаючий ефект, без достовірного впливу на інтенсивність болю, та якість опублікованих досліджень залишається низькою [24].

ВИСНОВКИ

Біль під час ЛХЕ є мультифакторним, поширеним та часто є причиною відтермінування виписки пацієнтів. На сьогоднішній день відсутня стандартизована тактика періопераційної аналгезії під час ЛХЕ, що вимагає проведення контрольованих досліджень, в тому числі з використанням адьювантних препаратів для лікування періопераційного болю під час лапароскопічних ХЕ. На базі кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця наразі триває дослідження періопераційної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексметомедіну в порівнянні з плацебо під час ЛХЕ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sarakatsianou S. R. Acute pain management in laparoscopic cholecystectomy: Is there a role for pregabalin? A review / [S. R.Sarakatsianou, S. Georgopoulou, G. Tzovaras] // *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine*. – 2016. – №14. – С. 15–24.

2. Pain Relief in Cholecystectomy – A Review of the Current Options / [S.Mitra, P. Khandelwal, K. Roberts ma in.] // *Pain Practice*. – 2012. – №12(6). – С.485–96.
3. Intraperitoneal and intravenous routes for pain relief in laparoscopic cholecystectomy. [Jabbour-Khoury S.I., Dabbagh A.S., Gerges F.J. ma in.] *JLSLS*. – 2005. – №9(3). – С.316–21.
4. Dabbagh A. Pain after Laparoscopic Cholecystectomy / [A. Dabbagh] // *Zanco J. Med. Sci.* – 2009. – №13. – С.23–28.
5. Intraperitoneal and Intravenous Routes for Pain Relief in Laparoscopic Cholecystectomy / [Jabbour-Khoury S. ma in.] // *SLS*. – 2005. – №9. – С.316–321.
6. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition / [Schug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. ma in.] // *Med J Aust*. – 2016. – №2. – С.315–7.
7. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery / [Kranke P., Jokinen J., Pace N.L. ma in.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – №7. – С.1–60.
8. Mendonza F.T. Systemic Lidocaine for Perioperative Analgesia: A Literature Review / [F.T. Mendonza, M. C. Reis, J. A. ma in.] // *J Anest & Inten Care Med*. – 2015. – №1. – С. 1–8.
9. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy / [Saadawy I.M., Kaki A.M., Abd E. ma in.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2010. – №54(5). – С.549–56.
10. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy / [Kaba A., Laurent S.R., Detroz B.J. ma in.] // *Anesthesiology*. – 2007. – №106(1). – С. 11–8.
11. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials / [Vigneault L., Turgeon A.F., Côté D., Can J.] // *Anaesth*. – 2011. – №58(1). – С. 22–37.
12. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery / [Kranke P., Jokinen J., Pace N.L. ma in.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – №7: CD009642.
13. Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management / [M. Suzuki] *Current Opinion in Anaesthesiology*. – 2009. – №5. – С. 618–622.
14. Himmelseher S. Ketamine for perioperative pain management / [Himmelseher S., Durieux M.E.] // *Anesthesiology*. – №102. – 2005. – С. 211–220.
15. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review / [B. M. Radvansky, K. Shah, A. Parikh ma in.] // *BioMed Research International*. – №2015. – 2015. – С. 1–10.
16. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery / [Kwok R.F., Lim J., Chan M.T. ma in.] // *Anesth Analg*. – 2004. – №98(4). – С.1044–9.
17. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review / [B. M. Radvansky, K. Shah, A. Parikh] // *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. – (№2015. – С. 1–10.
18. Ghodki P.S. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in laparoscopic surgery: An observational study using entropy monitoring / [P. S. Ghodki, S. K. Thombre, S.P. Sardesai, K. D. Harnagle ma in.] // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. – 2012. – №28(3). – С. 334–338.
19. Assessment of the role of alpha 2 adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice / [Hunter J.C., Fontana D.J., Hedley L.R. ma in.] // *Br J Pharmacol*. – 1997. – №122. – С.1339–44.
20. Effects of Combining Dexmedetomidine and Opioids for Postoperative Intravenous Patient-controlled Analgesia: A Systematic Review and Meta-analysis / [Peng K., Liu H.Y., Wu S.R. ma in.] // *Clin J Pain*. – 2015. – №31(12). – С.10–97.
21. Effects of low dose dexmedetomidine infusion on haemodynamic stress response, sedation and post-operative analgesia requirement in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / [Gourishankar R. M., Mahendra R U., Swadia V.N. ma in.] // *Indian J Anaesth*. – 2014. – №58(6). – С.726–731.
22. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in laparoscopic surgery: An observational study using entropy monitoring / [Poonam S. G., Shalini K. T., Shalini P S. ma in.] // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. – 2012. – №28(3). – С.334–338.
23. Effects of Combining Dexmedetomidine and Opioids for Postoperative Intravenous Patient-controlled Analgesia: A Systematic Review and Meta-analysis / [Peng K., Liu H.Y., Wu S.R. ma in.] // *Clin J Pain*. – 2015. – №31(12). – С.1097–104.
24. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults / [Jessen L.L., Korvenius N.H., Muller A.M. ma in.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – №2: CD010358.

БАВИЧ В., КУЧЫН І., БІЕЛКА К., МАРТИШЕНКО К.

PERIOPERATIVE PAIN MANAGEMENT FOR LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY: EVIDENCE REVIEW

Perioperative pain after laparoscopic cholecystectomy is multifactorial and complex, including several different mechanisms of pain. Pain is the main complaint and the main cause for patients discharge delay. The aim of this article was to review the evidence regarding pain incidence and intensity after laparoscopic cholecystectomy, its impact on treatment outcomes, efficacy and safety of systemic adjuvants – lidocaine, ketamine, dexmedetomidine during laparoscopic cholecystectomy.

БАБИЧ В.П., КУЧИН Ю.Л., БЕЛКА Е.Ю., МАРТЫШЕНКО К.Д.

ПЕРИОПЕРАЦІОННА АНАЛГЕЗІЯ ЛАПАРОСКОПІЧЕСКИХ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЙ: РОЛЬ АДЬЮВАНТОВ С ПОЗИЦІЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

Периопераційна біль після лапароскопічної холецистоектомії (ЛХЕ) являється мультифакторною і складною, включаючи декілька різних і клінічно окремих механізмів. Біль являється основною жалобою і основною причиною затримки виписки пацієнтів. Метою даного огляду був аналіз даних доказальної медицини по інцидентності і інтенсивності болю після ЛХЕ, його впливу на результати лікування пацієнтів, ефективність і безпеку застосування системних адьювантів – лідокаїна, кетаміна, дексмедетомідину.