

8. Гутикова Л. В. Содержание аминокислот в плазме крови у женщин с гестозом до родов и после них // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12, № 6. С. 10–13.
9. Хлыбова С. В., Циркин В. И. Содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений // Медицинский альманах. 2008. № 5. С. 68–71.
10. Спектр свободных аминокислот плазмы крови у несовершеннолетних в третьем триместре беременности / Жубыркэ С. и др. // Studia Universitatis Moldaviae. 2017. № 1 (101). С. 29–36.

Дата надходження рукопису 19.12.2017

Щербина Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры, кафедре акушерства и гинекологии № 1, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, Украина, 61022

Выговская Людмила Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра акушерства, гинекологии и детской гинекологии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, Украина, 61022
E-mail: liudmilavygovskaya@gmail.com

УДК 616.366-089.87-072.1-089.5-035.4
DOI: 10.15587/2519-4798.2018.122135

ПЕРИОПЕРАЦІЙНА АНАЛГЕЗІЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯХ: РАНДОМІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

© В. П. Бабич

У рандомізоване дослідження було включено 120 пацієнтів. У групі Л проводили інтраопераційну інфузію лідокаїну, у групі К – кетаміну, у групі Д – дексмететомідину, у контрольній групі С – натрія хлориду 0,9 %. За результатами дослідження інтраопераційна інфузія лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину знижувала інтраопераційне споживання севофлюрану та фентанілу, споживання морфіну, збільшувала час до першої аналгезії

Ключові слова: післяопераційне знеболення, внутрішньовенна інфузія лідокаїну, кетаміну, дексмететомідину, лапароскопічні холецистектомії

1. Вступ

Лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) загалом асоціюється з меншим боєм, порівняно з відкритими абдомінальними втручаннями, проте біль є основною скаргою після лапароскопічних холецистектомій та основною причиною відтермінування виписки пацієнта [1, 2]. У пацієнтів після ЛХЕ покращення лікування післяопераційного болю дозволяє скоротити тривалість госпіталізації, включаючи навіть амбулаторне ведення таких пацієнтів, за даними деяких авторів [1, 3], 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. Тому дослідження адьювантів періопераційної аналгезії при ЛХЕ, що допоможуть знизити споживання опіатів та опіат-асоційовані побічні ефекти, може покращити результати лікування таких пацієнтів.

2. Обґрунтування дослідження

Опіати, що використовують для післяопераційної аналгезії, часто викликають побічні ефекти, такі

як закрепи, нудота, блювання, свербіж, пригнічення дихання, сонливість, що перешкоджають швидкій мобілізації та одужанню пацієнта після малоінвазивних хірургічних втручань. На сьогоднішній день тривають дослідження альтернативних та адьювантних препаратів для лікування періопераційного болю під час ЛХЕ. Найбільш перспективними в цьому напрямку є лідокаїн, кетамін, дексмететомідин.

За даними різних досліджень, лідокаїн має аналгетичні, анти-гіпералгетичні, протизапальні властивості, та за висновками метааналізів [4, 5] періопераційна інфузія лідокаїну може знижувати інтенсивність болю, споживання опіатів, скорочувати терміни госпіталізації та зменшувати частоту побічних ефектів (нудота, блювання) після абдомінальних хірургічних втручань [6]. Проте більшість досліджень мають низький рівень доказовості, є гетерогенними за дизайном, тому залишається необхідність у подальших контрольованих дослідженнях періопераційної інфузії лідокаїну.

Використання антагоністів НМДА-рецепторів є іншим напрямком покращення ефективності періопераційного знеболення. Механізмом аналгетичного ефекту кетаміну є модуляція болю на рівні

центральної нервової системи [7, 8]. Ряд авторів повідомляють про зниження інтенсивності післяопераційного болю, споживання опіатів та частоти побічних ефектів при використанні періопераційної інфузії кетаміну [9], але дослідження переважно гетерогенні з невеликою кількістю пацієнтів та відсутністю плацебо-контролю.

Дексмететомідин, селективний агоніст альфа-2-адренорецепторів, має седативний, анагетичний та опіод-зберігаючий ефекти при періопераційному застосуванні [7]. Декілька авторів повідомляють про зниження інтенсивності болю, споживання опіатів та частоти побічних ефектів при періопераційному призначенні інфузії дексмететомідину [8].

3. Мета дослідження

Визначити ефективність та безпечність використання внутрішньовенної інфузії лідокаїну, кетаміну та дексмететомідину для покращення періопераційної аналгезії та результатів лікування.

4. Матеріали та методи дослідження

Проспективне контрольоване дослідження проводилося на клінічній базі кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії Інституту післядипломної освіти НМУ імені О. О. Богомольця, у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Київської клінічної міської лікарні № 1 у період з грудня 2016 по березень 2017 року. Протокол дослідження було затверджено комісією з етики НМУ імені О. О. Богомольця.

У дослідження було включено 120 дорослих пацієнтів з гострим та хронічним холециститом, яким планувалась ЛХЕ. У групу Л було включено 30 пацієнтів з медіаною віку 55 [49–62] років та переважно жінки – 29 з 30 пацієнтів. У групу К було включено 30 пацієнтів з медіаною віку 54 [48–60] років та переважно жінки – 25 з 30 пацієнтів. У групу Д було включено 30 пацієнтів з медіаною віку 56 [49–61] років та переважно жінки – 24 з 30 пацієнтів. Кінцевими точками оцінки були інтенсивність післяопераційного болю за ВАШ та споживання морфіну, споживання анестетиків (севофлюрану); споживання фентанілу інтраопераційно; тривалість пробудження після операції; середня інтенсивність болю (спокій/рухи) за ВАШ; кількість пацієнтів, що мали помірний та сильний біль; час до першої аналгезії на вимогу; частота ускладнень.

Пацієнтів, включених в дослідження, рандомізували (у співвідношенні 1:1:1) до 4 груп дослідження – група Л (лідокаїну), група К (кетаміну), група Д (дексдору) та група С (контрольна). Пацієнтам групи Л перед індукцією в анестезію призначали болос розчину лідокаїну 1 мг/кг та продовжували інфузію лідокаїну зі швидкістю 2 мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання. Пацієнтам групи К перед індукцією в анестезію призначали болос кетаміну 0,5 мг/кг та продовжували інфузію кетаміну зі швидкістю 0,25 мг/кг/год протягом всього хірургічного втручання. Пацієнтам групи Д перед індукцією в анестезію розпочинали інфузію дексмететомідину зі

швидкістю 0,5 мг/кг/год та продовжували протягом всього хірургічного втручання.

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалась за допомогою Statistica 8,0. Для оцінки достовірності використовували непараметричні критерії (Краскела-Уоліса, Фішера), дані представлені як медіана та 25–75 квадрантилі. Статистично значимою різницю між показниками вважали при ймовірності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$). При проведенні логістичного регресивного аналізу розраховували відношення шансів (ВШ) та довірчі інтервали (ДІ).

5. Результати досліджень

Результати дослідження інтраопераційного споживання анестетиків та опіатів, післяопераційного споживання опіатів наведені в табл. 1.

Пацієнти груп Л, К, Д мали достовірно менше споживання анестетиків та опіатів як інтра- так і післяопераційно порівняно з контрольною групою.

Тривалість пробудження після операції не відрізнялась у групах Л, Д та С, але була достовірно більшою у групі К ($p = 0,001$).

Більшість пацієнтів у всіх групах дослідження не мали сильного післяопераційного болю, а середній рівень болю знаходився в межах слабого або помірному болю в спокої та помірному болю при рухах. Кількість пацієнтів з сильним болем (більш за ВАШ ≥ 7 мм протягом 30 % часу або більше) достовірно відрізнялась у групах: у групі Л та К критеріям сильного болю відповідали 2 (7 %) пацієнта, у групі Д – 1 (3 %) пацієнт, у групі С – 9 (30 %) пацієнтів ($p = 0,042$). При проведенні логістичного регресивного аналізу було виявлено, що пацієнти контрольної групи мали достовірно більш високі ризики розвитку сильного післяопераційного болю, порівняно з пацієнтами груп Л, К, Д – відношення шансів 6 95 % ДІ 1,05–61.

Час до першої аналгезії в групі Л складав 5 [3–7] год, в групі К – 5 [4–5] год, в групі Д – 7 [6–7] год, в групі С – 2 [1–2]. У пацієнтів груп Л, Д, К достовірно збільшувався час до першої аналгезії за вимогою, порівняно з контрольною групою 2,4 ($p = 0,001$). Результати дослідження інтенсивності післяопераційного болю та якості знеболення наведені у табл. 2.

Інфузія лідокаїну та дексмететомідину достовірно знижувала ризики таких інтраопераційних ускладнень як гіпертензія (ВШ 0,28 95 % ДІ 0,09–0,8 ($p = 0,03$) та ВШ 0,11 95 % ДІ 0,03–0,4 ($p = 0,0004$) відповідно) та тахікардія (ВШ 0,17 95 % ДІ 0,03–0,9 ($p = 0,04$) та ВШ 0,08 95 % ДІ 0,01–0,68 ($p = 0,01$) відповідно); також у всіх групах дослідження (Л, К, Д) зменшувався ризик післяопераційних опіат-асоційованих побічних ефектів – нудоти та блювання. Інцидентність нудоти та блювання була достовірно вищою у пацієнтів контрольної групи (ВШ 10,6 95 % ДІ 1,5–24, $p = 0,02$). У групі застосування інфузії кетаміну достовірно збільшувались ризики післяопераційного збудження, порівняно з іншими групами дослідження та контрольною групою (ВШ 9 95 % ДІ 1,05–61, $p = 0,04$). Частота інтраопераційних та післяопераційних втручань вказана у табл. 3.

Таблиця 1

Результати дослідження інтраопераційного споживання анестетиків та опіатів, післяопераційного споживання опіатів

Показник/група	Група Л	Група К	Група Д	Група С
Інтраопераційне споживання севофлюрану, мл	6,55 [5,8–7,7]	6,73 [5,8–7,5]	6,11 [5,8–6,54]	8,21 [7,2–9,6] ¹
Інтраопераційне споживання фентанілу, мг	0,7 [0,6–0,8] ²	0,7 [0,6–0,8] ²	0,5 [0,4–0,5] ²	0,8 [0,7–0,9] ¹
Споживання морфіну за перші 24 години після операції, мг	5 [5–10]	7,5 [0–10]	5 [0–10]	20 [10–20] ¹
Загальне споживання морфіну, мг	20 [15–25]	20 [15–25]	15 [10–25]	30 [20–35] ¹

Примітка: ¹ – $p < 0.001$ (тест Крускала-Воліса); ² – $p < 0.001$ (тест Мана-Уїтні)

Таблиця 2

Результати дослідження інтенсивності післяопераційного болю за ВАШ (мм) та якості знеболення

Показник/група	Група Л	Група К	Група Д	Група С
Середній рівень болю у спокої за ВАШ у перші 24 год після операції, бали	25 [10–30]	20 [10–30]	23 [15–30]	40 [35–50] ¹
Середній рівень болю при рухах за ВАШ у перші 24 год після операції, бали	50 [50–50]	50 [40–50]	46 [40–50]	60 [50–70] ¹
Середній рівень болю у спокої за ВАШ через 24–48 год після операції, бали	15 [10–20]	15 [5–20]	15 [10–25]	17 [10–30]
Середній рівень болю при рухах за ВАШ через 24–48 год після операції, бали	25 [15–30]	30 [15–35]	30 [10–35]	25 [20–35]
Час до першої аналгезії за вимогою, год	5 [3–7]	5 [4–5]	7 [6–7]	2 [1–2] ¹
Тривалість слабого болю (до 39 мм за ВАШ) протягом 48 год після операції, %	70 [50–80]	62 [50–80]	72,5 [55–80]	30 [20–40] ¹
Тривалість помірного болю (40–69 мм за ВАШ) протягом 48 год після операції, %	17,5 [10–30]	25 [10–30]	17,5 [10–30]	50 [40–60] ¹
Тривалість сильного болю (більше 70 мм) протягом 48 год після операції, %	15 [10–20]	15 [10–20]	10 [10–20]	20 [20–30] ¹
Кількість пацієнтів з сильним болем, n (%)	2	2	1	9 ²

Примітка: ¹ – $p < 0.001$ (тест Крускала-Воліса); ² – $p < 0,05$ (подвійний критерій Фішера)

Таблиця 3

Інцидентність інтра- та після операційних ускладнень у групах

Показник/група	Група Л	Група К	Група Д	Група С
Інтраопераційні ускладнення				
Гіпотензія	3/30	1/30*	9/30*	4/30
Брадикардія	1/30	0/30	6/30	2/30
Гіпертензія	8/30	18/30*	4/30	17/30*
Тахікардія	2/30	11/30*	1/30	9/30*
Післяопераційні ускладнення				
Нудота	1/30	2/30	1/30	10/30*
Бльовання	1/30	1/30	1/30	8/30*
Свербіж	1/30	1/30	0/30	5/30
Седація (RASS \leq -2)	6/30	3/30	6/30	5/30
Збудження (RASS \geq +1)	1/30	9/30*	0/30	2/30

Примітка: * – $p < 0,05$ (подвійний критерій Фішера)

6. Обговорення результатів дослідження

Застосування внутрішньовенної інфузії лідокаїну під час ЛХЕ знижує інтраопераційне споживання севофлюрану на 23 % та фентанілу на 12 % порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 35 %; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p < 0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем (OR 6 95 % CI 1,05–61), збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 3 год ($p = 0,001$).

Застосування інфузії лідокаїну зменшувало ризики тахікардії (OR 0,17 95 % CI 0,03; 0,9) та гіпертензії (OR 0,28 95 % CI 0,09; 0,8) під час операції, нудоти та блювання (OR 0,09 95 % CI 0,01; 0,8) у післяопераційному періоді.

Застосування внутрішньовенної інфузії кетаміну під час ЛХЕ знижує інтраопераційне споживання севофлюрану на 18 % та фентанілу на 12 % порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 35 %; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p < 0,001$) та кількість пацієнтів з сильним болем (OR 6 95 % CI 1,05–61), збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 3 год ($p = 0,001$). Інфузія кетаміну збільшує тривалість пробудження після операції на 40 % та ризики післяопераційної ажитації (OR 6 95 % CI 1,05–61). Застосування інфузії кетаміну зменшувало ризики нудоти та блювання (OR 0,14 95 % CI 0,03; 0,7) у післяопераційному періоді.

Застосування внутрішньовенної інфузії дексметомідину під час ЛХЕ знижує інтраопераційне споживання севофлюрану на 25 % та фентанілу на 37 % порівняно з контрольною групою, знижує післяопераційне споживання морфіну на 50 %; зменшує інтенсивність болю у спокої та при рухах протягом перших 24 год після операції ($p < 0,001$) та кількість

пацієнтів з сильним болем (OR 12 95 % CI 1,4–105), збільшує час до першої аналгезії за вимогою на 5 год ($p = 0,001$). Застосування інфузії дексметомідину зменшувало ризики тахікардії (OR 0,08 95 % CI 0,01; 0,68) та гіпертензії (OR 0,11 95 % CI 0,03; 0,4) під час операції, нудоти та блювання (OR 0,08 95 % CI 0,009; 0,01) у післяопераційному періоді.

Такі дані співвідносяться з даними інших авторів, які повідомляли про зменшення післяопераційного споживання опіатів при використанні інфузії лідокаїну [5], кетаміну [9] та дексметомідину [7], зменшувала інтенсивність болю у ранньому післяопераційному періоді (24 год) після відкритих та лапароскопічних абдомінальних втручань [8]. Схожі дані були отримані іншими авторами – інфузія дексметомідину значимо зменшувала ризики гемодинамічних інтраопераційних реакцій на інтубацію, карбоперитореум та екстубацію [7]. Інтраопераційна інфузія лідокаїну під час відкритих та лапароскопічних абдомінальних втручань зменшувала інцидентність нудоти та блювання [5], інфузія кетаміну знижувала інцидентність опіат-асоційованих нудоти та блювання [9], інфузія дексметомідину знижувала частоту нудоти після різних хірургічних втручань [10].

7. Висновки

1. Інтраопераційна інфузія лідокаїну, кетаміну та дексметомідину знижує споживання севофлюрану та фентанілу, післяопераційне споживання морфіну, кількість пацієнтів з сильним болем, та збільшує час до першої аналгезії.

2. Лідокаїн та дексметомідин знижують інцидентність тахікардії та гіпертензії під час операції.

3. Лідокаїн, кетамін та дексметомідин достовірно зменшують інцидентність нудоти та блювання в післяопераційному періоді.

Література

1. Bisgaard T. Analgesic Treatment after Laparoscopic Cholecystectomy: A Critical Assessment of the Evidence // Anesthesiology. 2006. Vol. 104, Issue 4. P. 835–846. doi: 10.1097/00000542-200604000-00030
2. Sarakatsianou Ch., Georgopoulou S., Tzovaras G. Acute pain management in laparoscopic cholecystectomy: Is there a role for pregabalin? A review // The Greek E-Journal of Perioperative Medicine. 2016. Vol. 14. P. 15–24.
3. Бишовець С. М. Трикомпонентна місцева анестезія для знеболювання лапароскопічних втручань // Український медичний часопис. 2013. № 4 (96). С. 147–150.
4. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trialsequential analysis / Weibel S. et. al. // British Journal of Anaesthesia. 2016. Vol. 116, Issue 6. P. 770–783. doi: 10.1093/bja/aew101
5. Dunn L. K., Durieux M. E. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine // Anesthesiology. 2017. Vol. 126, Issue 4. P. 729–737. doi: 10.1097/aln.0000000000001527
6. Effect of local and intravenous lidocaine on ongoing activity in injured afferent nerve fibers / Kirillova I. et. al. // Pain. 2011. Vol. 152, Issue 7. P. 1562–1571. doi: 10.1016/j.pain.2011.02.046
7. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in laparoscopic surgery: An observational study using entropy monitoring / Ghodki P. et. al. // Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology. 2012. Vol. 28, Issue 3. P. 334–338. doi: 10.4103/0970-9185.98329
8. Effects of low dose dexmedetomidine infusion on haemodynamic stress response, sedation and post-operative analgesia requirement in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / Manne, G. R. et. al. // Indian Journal of Anaesthesia. 2014. Vol. 58, Issue 6. P. 726–731. doi: 10.4103/0019-5049.147164
9. Himmelseher S., Durieux M. E. Ketamine for Perioperative Pain Management // Anesthesiology. 2005. Vol. 102, Issue 1. P. 211–220. doi: 10.1097/00000542-200501000-00030
10. Postoperative analgesia with intravenous paracetamol and dexmedetomidine in laparoscopic cholecystectomy surgeries: A prospective randomized comparative study / Singh Bajwa S. et. al. // International Journal of Applied and Basic Medical Research. 2017. Vol. 7, Issue 4. P. 218–222. doi: 10.4103/ijabmr.ijabmr_25_17

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Кучин Ю. Л.
Дата надходження рукопису 26.12.2017*

Бабич Володимир Петрович, аспірант, кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії ПДО, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: ekateryna.belka@gmail.com