

# Сравнение бупивакаина и парекоксиба при послеоперационном обезболивании после лапароскопической холецистэктомии: результаты рандомизированного контролируемого исследования

**На боль чаще всего жалуются пациенты в первый день после лапароскопической холецистэктомии. Данное исследование посвящено сравнению эффективности местной анестезии бупивакаином и внутривенного парекоксиба при обезболивании, проводимом в первые сутки после операции.**

## Введение

Лапароскопическая холецистэктомия считается золотым стандартом лечения симптоматической желчекаменной болезни. По сравнению с обычной лапаротомической операцией она ассоциируется с меньшей выраженностью послеоперационной боли и сниженной потребностью в анальгетиках, ускорением восстановления пациента и сокращением пребывания в стационаре. Но несмотря на эти преимущества, интенсивность послеоперационной абдоминальной боли и боли в плече все же значительна и ограничивает применение лапароскопической холецистэктомии в качестве амбулаторной процедуры у большинства пациентов.

Патофизиологической основой послеоперационной боли после лапароскопической холецистэктомии являются повреждение тканей во время выполнения хирургических разрезов и удаления желчного пузыря из печеночного ложа, растяжение нервных окончаний и раздражение диафрагмы углекислым газом. Эти факторы стимулируют периферические нервные окончания, формируя ощущение боли. Центральная сенситизация усиливает восприятие боли в месте повреждения тканей, а также в прилегающих областях.

Проведено несколько исследований по изучению эффективности местной анестезии (подкожная инфильтрация или интраперитонеальная инстиляция бупивакаина, ропивакаина, левобупивакаина) с точки зрения уменьшения выраженности боли после лапароскопической холецистэктомии, однако окончательные выводы относительно данного метода анальгезии делать пока рано.

Парекоксиб – инъекционный ингибитор циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2), относящийся к селективным нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), может играть важную роль в периоперационном обезболивании. Он снижает выраженность периферического воспалительного ответа, модулирует активность ноцицепторов и уменьшает центральную сенситизацию. Эффективность парекоксиба подтверждена в ряде исследований, но данных по его сравнению с местными анестетиками недостаточно.

Цель данного рандомизированного контролируемого исследования – сравнение эффективности местной анестезии бупивакаином и внутривенного введения парекоксиба при послеоперационном обезболивании в течение первых 24 часов после лапароскопической холецистэктомии.

## Материалы и методы

Кандидатами для включения в данное исследование были пациенты с симптоматической желчекаменной болезнью. Критериями исключения для обеспечения безопасности и стандартизации служили: возраст менее 18 или более 80 лет; беременность; класс III и выше по шкале физического состояния Американского общества анестезиологов (ASA); острый холецистит, холангит и панкреатит; серьезные сопутствующие заболевания печени, почек или сердца; алкоголизм или наркомания в анамнезе; аллергия к исследуемым препаратам; хронический болевой синдром или длительное применение наркотических средств.

180 пациентов были рандомизированы в три группы по 60 человек. В группе А для послеоперационной анальгезии использовали 50 мг 0,5% бупивакаина (разведенного в 10 мл физиологического раствора в отношении 1:1) в виде подкожной инфильтрации в местах

введения троакаров перед ушиванием разрезов. Пациенты группы В получали парекоксиб 40 мг внутривенно после поступления в послеоперационную палату. Участники группы С не получали послеоперационного обезбоживания, если в этом не было необходимости.

Все операции проводились одной и той же хирургической бригадой. После вводного наркоза все пациенты переводились в обратное положение Тренделенбурга (30°). Лапароскопическая холецистэктомия выполнялась с использованием стандартной трехтроакарной методики.

Первичной конечной точкой исследования была выраженность послеоперационной абдоминальной боли, оцениваемая по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов, где 0 соответствует полному отсутствию боли, а 10 – самой сильной боли, которую когда-либо испытывал пациент. Больные оценивали интенсивность боли через 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа после операции. Если оценка по ВАШ составляла 6 баллов и выше в любой временной точке, проводилась внутримышечная инъекция 100 мг наркотического анальгетика.

Вторичные конечные точки включали частоту интраоперационных осложнений, в том числе повреждения желчного протока, перфорации желчного пузыря (разлитие желчи) и требующего вмешательства кровотечения, боли в плече, тошноты и рвоты, послеоперационных осложнений за период госпитализации, а также потребность в наркотическом анальгетике и продолжительность пребывания в стационаре.

## Результаты

Из 180 пациентов, изначально включенных в исследование, 13 были затем исключены из анализа, поскольку 7 больным под конец операции был установлен дренаж Джексона-Пратта в связи с разлитием желчи, а у 6 операция перешла в открытую холецистэктомию ввиду невозможности адекватного определения анатомических структур.

Не было отмечено существенных различий между тремя группами в отношении возраста, пола, индекса массы тела, показателя по шкале ASA, длительности анестезии и операции, времени послеоперационной активизации и продолжительности пребывания в стационаре.

Через 1, 2 и 4 часа после операции оценки по ВАШ были достоверно ниже в группе А и В по сравнению с группой С ( $p < 0,05$  для всех временных точек). Разница между тремя группами через 8, 12 и 24 часа после процедуры не была достоверной ( $p > 0,05$  для всех). Дисперсионный анализ с повторными измерениями выявил, что оценка по ВАШ в целом за 24 часа после лапароскопической холецистэктомии была достоверно ниже в группах А и В по сравнению с группой С ( $p = 0,014$  и  $p = 0,029$  соответственно).

Ни в одной из групп не наблюдалось серьезных осложнений в течение первых 24 часов после операции. Также не было отмечено никаких побочных эффектов, связанных с использованием исследуемых препаратов. Не было установлено достоверной разницы между группами по частоте разлития желчи и кровотечения, тошноты и рвоты, а также по продолжительности пребывания в стационаре ( $p > 0,05$  для всех). Доля пациентов, нуждавшихся в послеоперационном обезболивании по требованию, была достоверно больше в группе С в сравнении с группами А и В ( $p = 0,018$ ). У всех пациентов, наблюдавшихся в течение двух последующих недель в амбулаторных условиях, не отмечалось никаких побочных эффектов или серьезных осложнений.

## Обсуждение

Главный вывод этого исследования заключается в том, что по сравнению с контрольной группой как при местной анестезии бупивакаином, так и при внутривенном введении парекоксиба значительно уменьшается выраженность послеоперационного болевого синдрома в течение первых 24 часов после лапароскопической холецистэктомии. Анализ вторичных конечных точек показал, что доля пациентов, нуждавшихся в применении наркотического анальгетика, была достоверно больше в группе С по сравнению с группами А и В, что соответствовало оценке интенсивности боли по ВАШ.

Парекоксиб – первый инъекционный ингибитор ЦОГ-2 – был введен в клиническую практику в 2001 г. Он способен обеспечить эффективное обезбоживание при меньшей степени тромбоцитарной дисфункции и желудочно-кишечной токсичности по сравнению с неселективными НПВП. В настоящее время парекоксиб все чаще применяется в амбулаторных хирургических вмешательствах или так называемой хирургии одного дня, поскольку сокращает потребность в наркотических анальгетиках, эффективно уменьшает выраженность боли, обеспечивает более раннюю выписку из стационара и ускоряет

возвращение к нормальной жизни. В настоящем исследовании наблюдалось значительное снижение интенсивности послеоперационной боли по ВАШ на протяжении первых 24 часов после лапароскопической холецистэктомии у пациентов, получавших парекоксиб, по сравнению с контрольной группой. Количество пациентов, нуждающихся в наркотическом анальгетике, было также ниже в группе В, чем в группе С, что соответствовало данным по шкале выраженности боли.

Таким образом, проведенное исследование показало, что и местная анестезия бупивакаином, и внутривенное применение парекоксиба являются эффективными методами обезбоживания после лапароскопической холецистэктомии. Оба подхода сокращают число пациентов, нуждающихся в послеоперационном обезболивании наркотическими анальгетиками по требованию, и хорошо переносятся.

Сокращенный перевод с англ. **Натальи Мищенко**

По материалам статьи «Comparison of bupivacaine and parecoxib for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial». S. Lin, J. Hua, B. Xu et al. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(8): 13824-13829.

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн» в Украине

WUKDYN0316024



Представляем  
единий ін'єкційний  
парекоксиб в Україні

Сучасне знеболення  
Набагато  
сильніше за біль

**Хірургічна сила. Амбулаторна безпека.**

- ✦ **Потужний анальгетичний ефект:**  
40 мг перевищує за силою дії 6 мг морфіну та дорівнює 12 мг морфіну в/м (при операції гінекологічної лапаротомії)<sup>1</sup>
- ✦ **Швидка і тривала дія:**  
Анальгезія за 7–13 хвилин в/в або в/м введення тривалістю від 6 до більше ніж 12 годин в залежності від дози<sup>2</sup>
- ✦ **Клінічний профіль специфічного ЦОГ-2 інгібітора:**  
Не впливає на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі<sup>3\*\*</sup>  
Перевершує традиційні НПЗЗ\* за гастроуденальною безпекою<sup>5,6</sup>

ДИНАСТАТ (парекоксиб натрію), порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №10, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №1, №5 у комплекті із розчинником в ампулах.  
Коротко інструкція для медичного застосування препарату.

**Показання:** короткотривале лікування післяопераційного болю. **Спосіб застосування та дози:** Стандартна рекомендована одноразова (стартова) доза 40 мг в/в или в/м, потім 20 або 40 мг кожні 6-12 годин, при потребі, однак не більш 80 мг/добу. **Протипоказання:** підвищена чутливість до парекоксибу або до будь-якого з компонентів препарату, Алергічні реакції в анамнезі, токсичний епідуральний некроз, мультиформна еритема, гіперчутливість до сульфонамідів, ацетилсаліцилової кислоти, НПЗЗ, Бронхоспазм, кров'яниста, гострий риніт, поліпа носової порожнини, активна пептична виразка, тяжкі порушення функції печінки, запаланий заворотковий кишечник, застійна серцева недостатність, ІХС. Порушення болювого синдрому в післяопераційному періоді після проведення аортокоронарного шунтування (АКШ), Третій тримістр вагітності та період годування груддю, діти до 18 років. **Побічні реакції:** післяопераційна анемія, гіпокаліємія, акітація, гіпоспазія, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, дихальна недостатність, біль у спині, альвеолярний остейт, свербіж. **Особливості застосування:** тривале застосування інгібіторів ЦОГ-2, у тому числі парекоксибу, супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних і тромбоцитарних побічних явищ. У пацієнтів, які приймають парекоксиб, можуть виникати периферичні, виразки або кровотечі у верхніх відділах травного тракту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Опіоїдні анальгетики можна застосовувати одночасно з парекоксибом. Одночасне застосування парекоксибу з шкідливими інгібіторами СУР3А4 і СУР2С9 може збільшувати АУС парекоксибу. Терапія пероральними антикоагулянтами потребує контролю протромбінного часу. НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та гіпотензивних лікарських засобів. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб натрію – проформа вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2. **Категорія відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Регістраційне посвідчення № UA2286/0102, UA2525/0101 від 03.11.2009

\*НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; \*\*дослідження на здорових добровольцях.

За додатковою інформацією звертайтеся у  
Представництво «Файзер Ейч. Си. Пи. Корпорейшн» в Україні:  
02038, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizon Park»  
Тел: (044) 291 60 50.

Список літератури:  
1. Myles TR, Coombs S, Hubbard R, et al. The cyclooxygenase-2 specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12mg of morphine administered intramuscularly for postoperative pain management. *Anesth Analg*. 2005; 100: 654-660. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Династат. Зареєстрована на сайті МЗС України №490 від 04.08.2011. Регістраційне посвідчення номер № UA2286/0102, UA2525/0101 від 03.11.2009. 3. Nishida K, Laitinen A, Nishi M, et al. Parecoxib sodium does not impair Platelet Function in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals. *Thromb Haemostas*. 2007; 87: 463-476. 4. Досліджений анальгетик парекоксиб. *Порушення гемостазу. Інформація для лікарів та фармацевтів.* Доступно <http://www.pfizer.com/ua> 03.11.2014. 5. Stiller R, Pagan S, Kwan M, et al. Upper GI mucosal effects of Parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*. 2002; 97:1048-11. 6. Harris S, Saito R, LaCombe D, et al. Parecoxib sodium demonstrates GI safety comparable to placebo in healthy subjects. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004; 38:715-718.