

EFICACITATEA ANALGEZIEI MULTIODALE PRE-, INTRA- ȘI POST-OPERATORII, COMPARATIV CU ANALGEZIA POSTOPERATORIE, LA PACIENȚII LA CARE S-A PRCATICAT COLECISTECTOMIE LAPAROSCOPICĂ

E. Tincu¹, A. Cotârleț², Ioana Grigoraș³

1 Secția Anestezie Terapie Intensivă, 2 Secția Chirurgie
Spitalul Municipal de Urgență Moinești

3 Clinica Anestezie Terapie Intensivă, Spitalul „Sf. Spiridon”,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

EFFICACY OF PRE-, INTRA- AND POST-OPERATIVE MULTIMODAL ANALGESIA COMPARED TO CLASSICAL POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECISTECTOMY (Abstract): Goal: Efficacy of pre-, intra- and postoperative multimodal analgesia in the management of postoperative pain after elective laparoscopic colecistectomy compared to classical postoperative pain management. Material and method: The study included 96 patients scheduled for elective laparoscopic colecistectomy under balanced general anesthesia. The patients were randomly divided into two groups: the study group (48 patients) received pre- and intraoperative multimodal analgesia, which included a COX-2 inhibitor (parecoxib) iv before induction of anesthesia, levobupivacaine infiltration before skin incision and intraperitoneal administration of a mixture of levobupivacaine and petidine at the beginning and at the end of the procedure. The control group (48 patients) had general anesthesia without any pre- or intraoperative nonopioid analgesic. The postoperative pain management was the same in both groups - opioid or nonopioid drugs according to pain score. Recorded data: cardio-vascular and respiratory parameters, pain scores (analogue visual scale) during rest and mobilization, incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV), and postoperative consumption of analgetic and antiemetic drugs. Results: The mean pain score at rest in the study group was $2,67 \pm 1,21$ compared to $4,21 \pm 1,38$ in the control group. The mean pain score during mobilization was $3,53 \pm 1,49$ in the study group compared to $5,23 \pm 1,72$ in the control group. Incidence of PONV was lower in the study group. Conclusion: Pre- and intraoperative multimodal management of postoperative pain resulted in lower VAS pain scores at rest and during mobilization compared to classical postoperative pain treatment.

KEY WORDS: MULTIMODAL ANALGESIA, LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY, VISUAL ANALOG SCALE.

Correspondență: Dr. Eugen Tincu; Spitalul Municipal de Urgență Moinești, Str. Zorilor nr. 1, Moinești, jud. Bacău; e-mail: eugentincu@yahoo.com*

INTRODUCERE

Scopul lucrării este de a analiza și a evalua eficiența administrării de substanțe analgetice și anestezice din clase farmacologice diferite (analgezie multimodală), în managementul durerii acute postoperatorii după colecistectomia laparoscopică și consecințele acestei terapii asupra evoluției postoperatorii în general, și nu în ultimul rând, de a evalua gradul de satisfacție al pacienților operați, comparativ cu metoda clasică de terapie a durerii postoperatorii, de administrare de analgetice la cerere [1,2].

* received date: 10.03.2008

accepted date: 31.03.2008

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost realizat un studiu prospectiv, randomizat și comparat, pentru a evalua eficiența analgeziei multimodale. S-a constituit un grup de 96 pacienți la care s-a practicat colecistectomie laparoscopică (CL), din care au fost create două loturi: *lotul de studiu* - la care s-a aplicat o schemă de analgezie multimodală - 48 pacienți (lotul MAM) și respectiv, *lotul martor* - cu analgezie la cerere - 48 pacienți (lotul AC).

La toți pacienții, intervenția chirurgicală s-a efectuat cu anestezie generală pe pivot volatil - sevofluran - la care agentul de inducție a fost propofolul. Preoperator, a fost efectuat examenul preanestezic complet cu informarea și obținerea consimțământului de protocol operator și anestezic. Pacienții au fost în grupa de risc anestezic ASA I și II.

Criteriile de excludere au fost: lipsa de receptivitate a echipei chirurgicale în efectuarea managementului analgetic multimodal, invocând de cele mai multe ori timpul; afecțiuni asociate din punct de vedere chirurgical (tumori hepatice solide, chistice); pacienții din grupele de risc ASA III și IV.

La toți pacienții lotului MAM s-a administrat intraperitoneal amestecul de substanțe anestezice/analgetice de către chirurg, la începutul și la sfârșitul intervenției laparoscopice, la nivelul spațiului subfrenic drept și patului colecistic.

Managementul anestezic și chirurgical a fost același la toți cei 96 pacienți; *premedicația* s-a efectuat cu 45-60 minute înaintea începerii operației, *inducția* s-a realizat cu fentanyl, diprivan, atracurium și *menținerea*, cu pivot volatil sevofluran.

Pacienții au fost ventilați mecanic în volum, cu oxigen 100%, menținându-se un nivel de CO₂ expirat între 35-45 mmHg. Administrarea de fluide perianestezic s-a făcut imediat după abordul venos, cantitatea variind între 750 și 1000 mL; soluțiile utilizate obișnuit, au fost cele cristaloide.

Imediat după intubație, s-a plasat la pacienții din ambele loturi, o sondă nazo-gastrică pentru evacuarea stomacului de conținutul lichidian și aer, poziționarea sondei în stomac făcându-se sub control laparoscopic. Sonda nazo-gastrică s-a suprimat de cele mai multe ori la sfârșitul intervenției sau în seara operației.

Intraoperator, abdomenul a fost insuflat cu CO₂ cu o presiune de insuflație cuprinsă între 10 și 12, maxim 14 mmHg, în medie sub 12 mmHg. Toți pacienții au fost treziți pe masa de operație.

Evoluția intraoperatorie a parametrilor hemodinamici (TA, AV, ECG) și respiratori (SpO₂, Et CO₂) a fost monitorizată permanent, în timp real, cu monitorul *Cardiocard 5* al aparatului de anestezie GE, Datex-Ohmeda, S/5 *Aespire*.

Postoperator, la pacienții din ambele loturi, analgezia s-a efectuat la cerere, cu un analgetic major-opioid, de regulă petidina sau cu un analgetic neopioid, obișnuit paracetamol 1 g i.v. sau metamizol 1 g i.v. lent, diluat, administrat în funcție de intensitatea dureroasă relatată de pacient, apreciată cantitativ pe Scala Vizuală Analogă (SVA).

La pacienții din lotul MAM s-a aplicat o schemă de *analgezie multimodală* care a constat în administrarea i.v. a unui antiinflamator nesterioidian selectiv COX₂ (parecoxib sodic 40 mg) anterior inducției, urmată de infiltrarea de levobupivacaină 0,25% la nivelul plasării fiecărui trocar, preincizional, urmat apoi de instilarea intraperitoneală de anestezic local potențat de opioid (40mL levobupivacaină 0,25% și 50 mg petidină 1mL) interhepatodiafragmatic și zona infundibulo-cistică sub control laparoscopic, de către chirurg, de regulă în două etape: jumătate din volumul calculat s-a administrat imediat după constituirea pneumoperitoneului, iar cealaltă jumătate la

sfârșitul operației, înainte de retragerea trocarelor și de scoaterea CO₂-ului intraperitoneal.

Infiltrarea preincizională de anestezic local a fost efectuată de chirurg la nivelul locului de plasare-poziționare al fiecărui trocar și a constat în administrarea a câte 5 mL de levobupivacaină 0,25% la nivelul tegumentului, fasciei, mușchiului și respectiv, spațiului preperitoneal folosind în total 20 mL. Anestezicul local administrat intraperitoneal fost de fapt un „amestec anestezic”, format din 100 mg levobupivacaină 0,25% (40 mL) și 50 mg petidină (1 mL) într-un volum de 41 mL, administrat intraperitoneal de către chirurg.

În postoperator, la ambele loturi s-a aplicat metoda clasică de analgezie la cerere în funcție de intensitatea durerii abdominale și în umeri (durere apreciată pe SVA) prin administrarea unui bolus analgetic de 2 mL din „amestecul litic” alcătuit din: petidină 100 mg, clorpromazin 25 mg (neuroleptic și α -blocant), metoprolol 5 mg (β -blocant cardio-selectiv) și ser fiziologic până la 20 mL.

Tabel I
Scala Vizuală Analogă (SVA)n– indicarea de către pacient pe rigla de la 0 la 10, punctul care corespunde cel mai bine durerii resimțite.

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Durere absentă | | | | | | | | | | Durere insuportabilă |
| → | | | | | | | | | | |

Tabelul II
Datele demografice ale pacienților luați în studiu

| | Lotul MAM (N = 48) | Lotul AC (N = 48) | p |
|------------------------|-----------------------|----------------------|------|
| Vârsta (ani) | 46,40 ± 14,9 | 41,52 ± 12,2 | N.S. |
| Greutatea (kg.) | 78,65 ± 15,6 | 82,00 ± 15,4 | N.S. |
| Sexul (F/B) | 34 / 14 | 36 / 12 | N.S. |
| ASA (I / II) | 28 / 20 | 30 / 18 | N.S. |
| Durata operației (min) | 29,5 ± 7,3 | 26,2 ± 7,0 | N.S. |

Evaluarea intensității durerii postoperatorii s-a efectuat la ambele loturi atât în repaus - *static* cât și la mobilizare ușoară - *dinamic*, inițial la 4 ore, apoi la 8, 12 și 24 ore. Aprecierea durerii postoperatorii a fost realizată sub forma scorurilor pentru durere pe Scala Vizuală Analogă (SVA). SVA este practic cea mai folosită metodă de apreciere a durerii postoperatorii, fiind și cea mai sensibilă: pacientul indică pe o rigla orizontală imaginată notată de la 0 la 10 cm, poziția corespunzătoare intensității dureroase pe care o resimte: 0 = absența durerii; 10 = durere insuportabilă (Tabelul I).

La durere mai mare de 6–7 puncte pe SVA, pacienților li s-a administrat opioid - petidină 1 mg/kg i.m. La durere între 3 și 6 puncte – „amestec litic” 2 mL i.v. ± perfgalan 1 g i.v., la cerere, intervalul mediu fiind de 4 ore. La o durere inferioară celei de 3 puncte s-a administrat metamizol 1 g i.v. – diluat.

Rezultatele au fost exprimate ca medie \pm deviație standard. Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut cu testul chi pătrat ($p < 0,05$ semnificativ statistic), având un interval de încredere (CI) = 95%.

REZULTATE

Cele două loturi studiate au fost relativ omogene, fără diferențe semnificative în privința datelor demografice (sexul, vârsta, greutatea și riscul anestezic) și a tehnicii anestezice precum și a duratei colecistectomiei laparoscopice (Tabelul II).

În ceea ce privește tehnica anestezică nu au existat diferențe semnificative statistic privind cantitatea de fentanyl administrată intraoperator ($0,55 \pm 0,25$ mg la lotul MAM și $0,55 \pm 0,10$ mg la lotul AC), iar valorile medii perioperatorii ale tensiunii arteriale sistolice (TASm) și ale alurii ventriculare (AV) au fost similare la pacienții din cele două loturi (Tabelul III).

Tabelul III

Status hemodinamic perioperator (preoperator, intra și postoperator la trezire) la cele două loturi

| | | Lotul MAM | Lotul AC |
|------|---------------------|--------------------|--------------------|
| TASm | Preoperator | $110,25 \pm 10,55$ | $111,61 \pm 13,25$ |
| | Intraoperator (30') | $95,25 \pm 12,05$ | $85,72 \pm 15,05$ |
| | La trezire | $100,25 \pm 25,55$ | $110 \pm 22,52$ |
| AV | Preoperator | $88,4 \pm 16,5$ | $85,80 \pm 22,5$ |
| | Intraoperator (30') | $70,08 \pm 82,75$ | $75,75 \pm 11,5$ |
| | La trezire | $80,25 \pm 15,59$ | $78,45 \pm 17,3$ |

Tabelul IV

Evoluția scorurilor de durere la loturile examinate

| Momentul determinării | Lotul MAM | | Lotul AC | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | S.V.A. static | S.V.A. dinamic | S.V.A. static | S.V.A. dinamic |
| 4 ore | $2,31 \pm 1,11$ | $3,29 \pm 1,28$ | $3,70 \pm 1,35$ | $5,14 \pm 1,63$ |
| 8 ore | $3,22 \pm 1,20$ | $4,37 \pm 1,34$ | $4,95 \pm 1,41$ | $6,25 \pm 1,52$ |
| 12 ore | $2,97 \pm 1,26$ | $3,85 \pm 1,47$ | $4,60 \pm 1,25$ | $5,68 \pm 1,47$ |
| 24 ore | $2,16 \pm 0,93$ | $2,42 \pm 1,33$ | $3,58 \pm 1,02$ | $3,85 \pm 1,32$ |

Analiza eficienței analgeziei postoperatorii

La lotul MAM s-a constatat o bună analgezie postoperatorie cu un scor mediu de durere mic în condiții de repaus la pat (static) și la mobilizare moderată (dinamic) scoruri sintetizate în Tabelul IV pe parcursul primelor 24 ore. Numai 3 (6,25%) pacienți au prezentat la primele evaluări, la 4 ore, 8 ore și 12 ore valori cu câte 2,02 peste media lotului.

Determinarea scorului durerii la lotul martor (AC) la 4 ore postoperator, a evidențiat valori de $3,70 \pm 1,35$ în condiții statice și de $5,14 \pm 1,63$ în condiții dinamice,

valori medii ale scorului durerii aproape duble față de lotul cu analgezie multimodală - Tabelul IV. În acest lot un număr de 10 pacienți (20,83%) au descris durere de intensitate medie în condiții de repaus scor SAV $4,95 \pm 1,41$ solicitând suplimentarea analgeziei care s-a făcut conform protocolului cu analgetic major. Administrarea i.v. a unui eșantion analgetic din „amestecul litic” a potențat administrarea paracetamolului de 1 g administrat i.v. determinând reducerea scorului SVA de la $2,97 \pm 0,93$ la $2,05 \pm 0,78$.

Restul de 38 de pacienți au prezentat un scor al durerii la mobilizare, sugestiv pentru durere intensă de $5,68 \pm 1,47$. La aceștia o analgezie satisfăcătoare s-a obținut prin administrarea unui analgetic opioid, i.v., i.m. (petidina), sau s.c. (morfina).

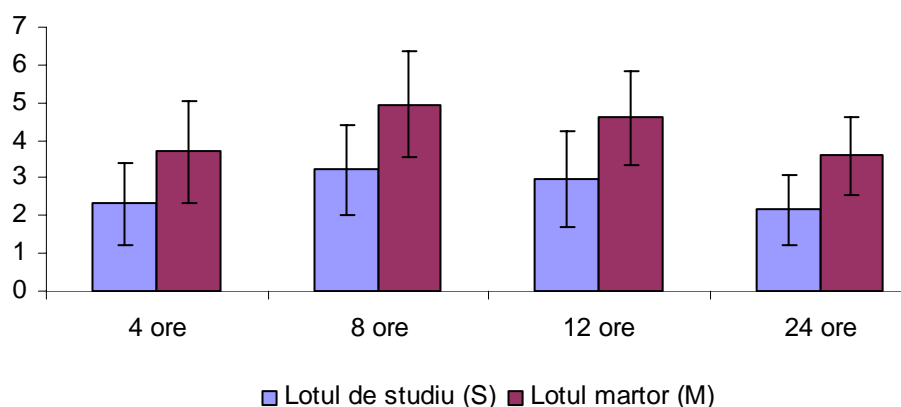


Fig. 1 Evoluția SVA static la cele două loturi

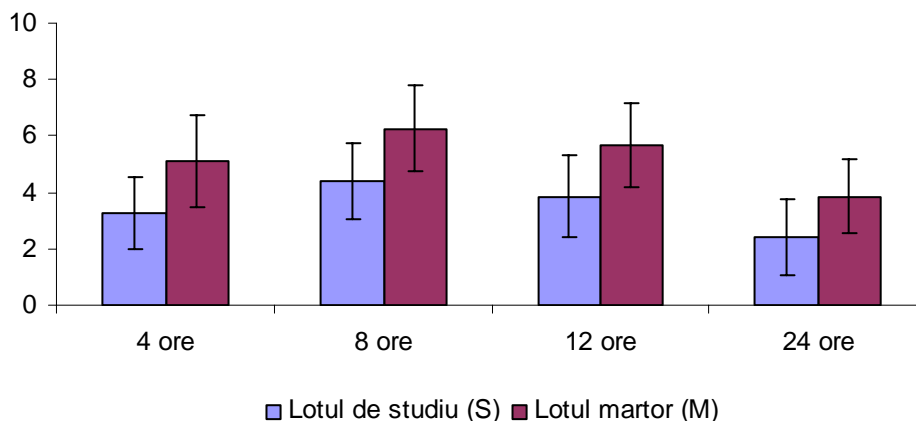


Fig. 2 Evoluția SVA dinamic la cele două loturi

Următoarele două evaluări la 4 ore interval au evidențiat persistența unui scor al durerii sensibil egal cu cel înregistrat la prima determinare atât în repaus cât și la mobilizare, care a impus continuarea suplimentării cu analgetice în funcție de intensitatea durerii. Reducerea semnificativă a scorului durerii s-a înregistrat la 12-15 ore postoperator. În condiții de repaus doar 5 pacienți (10,41%) mai solicită suplimentarea analgeziei, administrarea i.v. a unui analgetic moderat de tipul metamizolului – fiind suficientă.

La mobilizare, în ambele loturi, scorurile de durere s-au menținut mai crescute în primele 12 ore: la lotul MAM SVA a fost de $3,85 \pm 1,47$ și respectiv $5,68 \pm 1,47$ în lotul

AC, 38 pacienți solicitând administrare de analgetice majore. În toate cazurile a fost suficientă administrarea i.v. de amestec litic – 2 mL., scorul durerii ajungând la $3,58 \pm 1,02$.

Și după 24 ore postoperator se constată creșterea scorului durerii la mișcare, 15 pacienți (31,25%) solicitând administrarea de analgetice modeste. Administrarea analgeticilor a putut fi întreruptă la 48 ore postoperator, când s-a obținut o reducere semnificativă atât a scorului la durere static cât și dinamic.

Pentru creșterea gradului de satisfacție al pacientului după 48 ore, am recomandat continuarea tratamentului analgetic per os (întrucât tranzitul intestinal a fost reluat), folosind o asociere dintre un opioid modest (codeina) cu un AINS / paracetamol timp de încă 24-48 ore, până la externare. Codeina este activă prin metaboliți – norcodeina - care este la rândul ei metabolizată ultrarapid în morfină, sub acțiunea enzimelor polimorfe ale alelelor citocromului P450.

Schemele de analgezie aplicate pacienților au influențat calitatea evoluției postoperatorii (Tabelul V).

Tabelul V
Influența schemelor de analgezie asupra evoluției postoperatorii

| | MAM | AC | p |
|--|------------------|-------------------|-------|
| Interval până la mobilizarea moderată (ore) | $8,30 \pm 1,45$ | $16,45 \pm 9,30$ | 0,03 |
| Incidența grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (nr. cazuri) | 10 | 35 | 0,003 |
| Reluarea tranzitului pentru gaze (ore) | $15,50 \pm 4,21$ | $36,64 \pm 10,54$ | 0,05 |

Tabelul VI
Influența modalităților de analgezie asupra duratei de staționare a pacienților în T.I. și secția de chirurgie, până la externarea din spital

| | Lotul MAM | Lotul AC | p |
|--|-----------------|------------------|------|
| Intervalul până la externarea din <i>recovery room</i> (ore) | $20,2 \pm 1,8$ | $33,6 \pm 10,53$ | 0,01 |
| Intervalul până la externarea din spital (zile) | $4,32 \pm 1,02$ | $8,67 \pm 4,32$ | 0,05 |

Astfel, la lotul MAM la care s-a practicat o analgezie multimodală, absența durerii a permis mobilizarea activă moderată, precoce a tuturor pacienților întru–un interval de până la $8,30 \pm 1,45$ ore. Comparativ, la lotul martor (AC), mobilizarea activă a fost posibilă doar la $16,45 \pm 9,30$ ore postoperator. Diferențe semnificative s-au înregistrat în incidența grețurilor și vărsăturilor postoperatorii precum și a momentului reluării tranzitului intestinal.

Nu am constatat morbiditate postoperatorie de cauză chirurgicală, în ambele loturi.

Timpul până la externarea din *recovery room* și durata spitalizării au fost semnificativ mai scurte la lotul MAM, comparativ cu lotul martor (Tabelul VI).

Un alt parametru urmărit a fost confortul fizic și psiho-emoțional al pacienților exprimat prin gradul de satisfacție postoperator. Din totalul de 48 de pacienți ai lotului MAM, 62,5% (N=30), au acordat calificativul de „bun”, în timp ce pentru 5 pacienți (10,41%) calificativul a fost „satisfăcător”. La lotul martor (AC) satisfacția postoperatorie nu a fost relatată ca „bună” de nici unul dintre pacienți (un număr de 39

de pacienți au acordat calificativul satisfăcător (81,25%) în timp ce 4 pacienți au apreciat confortul drept „nesatisfăcător” - 8,33%) (Tabelul VII).

DISCUȚII

Deși chirurgia laparoscopică este mai puțin algogenă comparativ cu chirurgia clasică, durerea postoperatorie din primele 24 ore, în special cea abdominală difuză dar și cea iradiată în umeri, este destul de intensă și frecventă pentru a justifica interesul pentru *multiplele modalități de analgezie perioperatorie* [3,4]. Mecanismele apariției și transmiterii durerii postoperatorii din chirurgia laparoscopică sunt insuficient precizate. Odată cu înțelegerea tot mai bună a complexității mecanismului de producere a durerii și a căilor de transmitere a stimulilor nociceptivi se încearcă noi scheme și metode de analgezie postoperatorie [5].

Tabelul VII
Evoluția postoperatorie la pacienții din cele două loturi

| Evoluție postoperatorie | Lotul MAM | Lotul AC |
|--|-------------|-------------|
| Mobilizare moderată (ore) | 8,0 ±1,3 | 20,5±9,5 |
| Grețuri/vărsături Postoperatorii (nr.) | 3 | 36 |
| Reluare tranzit (ore) | 15,50±4,21 | 36,64±10,57 |
| Modalitate reluare tranzit | | |
| Spontan | 43 | 35 |
| Supozitor | 5 | 11 |
| Clismă | 0 | 2 |
| Morbiditate chirurgicală | 0 | 0 |
| Satisfacție postoperatorie | | |
| Bun | 30 (62,5%) | 5 (10,41%) |
| Satisfăcător | 15 (31,25%) | 39 (81,25%) |
| Nesatisfăcător | 5 (10,41%) | 4 (8,33%) |

Administrarea de anestezice locale intraabdominal (în asociere cu opioide pentru a potența acțiunea lor) se înscrie, alături de infiltrarea plăgilor operatorii, printre metodele analgetice utilizate și în chirurgia laparoscopică a abdomenului superior sau din sfera genitală [6].

Mecanismul exact de producere a durerii în acest context nu este cunoscut în totalitate, fiind enunțate mai multe supoziții. Unii autori consideră că mecanismele fiziopatologice posibile ar fi scăderea pH-ului de către CO₂-ul insuflat și care ar produce o inflamație a peritoneului la care s-ar adăuga tracționarea capsulei și a ligamentelor hepatice în timpul pneumoperitoneului și iritarea terminațiilor nervului frenic. Nervul frenic este nervul motor al diafragmului dar conține și fibre sensitive. Și acest aspect poate explica lipsa unui consens asupra locului exact în care este bine să se facă pulverizarea volumului de anestezic local, precum și a concentrației soluțiilor utilizate. Concentrațiile mai scăzute de anestezic local într-un volum mai mare, asigură un gradient scăzut de substanță anestezică la nivelul terminațiilor locale ale nervului frenic, blocând selectiv fibrele senzitive, subțiri ale fibrelor C și Aδ și mai puțin pe cele motorii, mai groase [7].

În colecistectomiile laparoscopice instilarea intraperitoneală de anestezice se poate face la nivelul patului vezical, cavitatea peritoneală sau spațiul interhepatodiafragmatic drept. Acesta din urmă a fost utilizat și de noi în lucrarea de față.

Decizia de a utiliza un anestezic local pentru a reduce durerea postoperatorie se bazează pe proprietatea acestuia de a bloca transmiterea stimulului dureros prin fibrele nervului frenic. Anestezicul local folosit a fost stereoizomerul L al bupivacainei – levobupivacaină (chirocaina) care are față de bupivacaină (amestec racemic de stereoizomeri L și D) un profil farmaceutic și farmacodinamic mai sigur, cu toxicitate neuro și cardiovasculară mult mai redusă, adică cu un un profil de siguranță mare și foarte bun (stereoizomerul D - responsabil de toxicitate) [8,9].

Mecanismul de acțiune constă în interacțiunea levobupivacainei cu canalele de Na^+ , K^+ , Ca^{++} , determinând blocarea selectivă a acestor canale, practic, împiedicând depolarizarea membranei celulelor nervoase și determinând imposibilitatea transmiterii influxului nervos. Se obține un blocaj al impulsurilor nervoase. Levobupivacaina se leagă de receptori specifici de Na^+ (mențin canalele de sodiu inactive, în poziție închis) obstruând porul extern al canalelor de Na^+ [10]. Rezultă imposibilitatea propagării impulsului nervos, ca urmare a neatingerii pragului potențialului de acțiune.

În elaborarea *protocolului de analgezie multimodală* utilizat, s-a ținut cont de datele existente în literatură [6,11]: durerea postoperatorie în colecistectomia laparoscopică este de intensitate medie – gradul I-II, mai rar III după clasificarea O.M.S. a intensității durerii; am adoptat și adaptat conceptul modern al asocierii substanțelor anestezice, analgetice și antiinflamatoare din clase diferite în terapia durerii postoperatorii în așa numita *analgezie multi- sau poli-modală* concept fundamentat pe următoarele aspecte: tratamentul durerii postoperatorii este mai eficient în condițiile interceptării mai multor etape ale procesului nocicepției, asocierea mai multor clase de substanțe analgetice care acționează sinergic sau potențat permit utilizarea unor doze mai mici din fiecare substanță, reducând semnificativ efectele secundare nedorite ale fiecăruia dintre tipurile de substanțe analgetice administrate.

În studiul de față, pentru realizarea analgeziei postoperatorii multimodale am asociat un AINS ultraselectiv COX-2 i.v. și un anestezic local, instilat intraperitoneal, ambele substanțe potentate de o mică doză de opioid (petidina). Dintre AINS selective, am folosit parecoxib sodic 40 mg i.v. (dynastat). Am optat pentru acest preparat ultraselectiv COX-2 administrat i.v. nu numai ca atitudine în realizarea unei *analgezii preemptive* pentru a reduce sinteza și eliberarea prostaglandinelor ca mediatori endogeni ai inflamației eliberați la locul injuriei chirurgicale, ci și pentru acțiunea analgetică intrinsecă desprinsă din modul intim de acțiune al substanței [12].

Mecanismul de acțiune al antiinflamatoarelor este legat, în general, de inhibiția ciclooxygenazei, enzimă care convertește arahidonatul într-o varietate de prostanoizi incluzând prostaglandinele și tromboxanul [13].

Există două izoforme ale ciclooxygenazei, COX-1 și COX-2. COX-1 este prezentă constitutiv în majoritatea țesuturilor și joacă un rol important în funcția plachetară și în protecția mucoasei gastrice. Acțiunea izoenzimei COX-2 este redusă și nedetectabilă în marea majoritate a țesuturilor. Totuși această acțiune a COX-2 poate fi indusă în majoritatea tipurilor de celule incluzând site-urile inflamației ca răspuns la stimulii proinflamatori precum IL-1b și TNF α . Suprareglarea acțiunii COX-2 ca răspuns la stimulii inflamatori conduce la creșterea prostaglandinelor care mediază inflamația, febra și durerea. La creșterea activării site-urilor inflamatorii periferice se adaugă

inducerea acțiunii COX-2 în neuronii senzitivi de la nivelul SNC ca răspuns la stimulii inflamației. Astfel, COX-2 are atât rol periferic dar și un rol central în mecanismele inflamatorii ale durerii. Preparatul folosit de noi în managementul analgetic multimodal face parte din categoria inhibitorilor extrem de selectivi de COX-2, care pe lângă calitățile antiinflamatoarelor convenționale oferă și alte avantaje și anume un profil de siguranță îmbunătățit, durată de acțiune prelungită 12-24 ore, penetrare crescută la nivelul SNC și LCR, efecte de economisire a opioizilor cu ameliorarea eficientă a durerii acute postoperatorii [14].

La pacienții chirurgicali sunt absente efectele negative pe mucoasa gastrointestinală și pe funcția plachetară - risc de sângerare scăzut la pacientul operat.

Parecoxib sodium este prodrogul hidrosolubil injectabil al noului inhibitor selectiv de COX-2, valdecoxib care are o structură cu 3 inele benzenice și o grupare sulfonamidică care facilitează legarea în buzunarul lateral al domeniului catalitic al COX-2. Parecoxib, atinge vârful concentrației plasmatică la 2,30 min după administrarea intravenoasă și este rapid hidrolizat în forma sa activă valdecoxib, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă după 30-60 min. Lipsa de efecte pe funcția plachetară reprezintă un mare beneficiu pentru pacienții chirurgicali cu risc de complicații hemoragice și deci poate fi administrat perioperator, fără riscul creșterii sângerării. Administrarea pre și intraoperatorie de parecoxib ca inhibitor selectiv de COX-2, acordă suficient timp pentru instalarea analgeziei prin inhibiția COX-2, înainte ca efectele anesteziei să dispară [15].

Pentru a ne da seama de potența analgetică a parecoxibului administrat i.v. este suficient a aminti că o doză unică de parecoxib sodium de 40 mg. a fost mai eficientă în tratamentul durerii postoperatorii decât o doză unică de 4 mg i.v. de morfină în chirurgia laparoscopică, așa cum s-a demonstrat în unele studii, prin gradul mai mare de ameliorare a durerii și o durată mai lungă de acțiune [16]. Administrarea s-a făcut i.v. anterior inducției, nu numai în ideea analgeziei profilactice propriu-zise, (preemptive analgezia) ci și în scop protector, conform datelor recente privind unele din mecanismele nociceptiei în contextul durerii postoperatorii.

Este demonstrată sinteza și eliberarea de prostaglandine sub acțiunea *stimulului nociceptiv chirurgical*, respectiv, distrucția tisulară operatorie.

Cantitatea de prostaglandine sintetizate și eliberate este direct proporțională cu amploarea acestei distrucții [17].

Prostaglandinele intervin în dezvoltarea procesului inflamator care însoțește prezența stimulului dureros contribuind la apariția fenomenelor de *hipersensibilizare primară* ceea ce ar putea explica componenta inflamatorie a durerii postoperatorii. În plus se pare că prostaglandinele își exercită acțiunea și la nivelul mecanismelor complexe de procesare modulară a informației nociceptive care au loc în neuronii II-deutoneuronii din cornul posterior a măduvei spinării, în urma cărora apare fenomenul de sensibilizare centrală respectiv – *hipersensibilizarea secundară*.

Hipersensibilizarea primară (periferic-inflamatorie) și cea secundară (centrală - medulară) sunt considerate ca fiind baza neuro-fiziologică și neuro-biochimică a durerii postoperatorii [18].

Am considerat justificată administrarea de antiinflamator anterior intervenției chirurgicale, în ideea reducerii sintezei și eliberării de prostaglandine sub acțiunea stimulului nociceptiv operator, știut fiind faptul că antiinflamatoarele nu interferă cu acțiunea prostaglandinelor deja eliberate. În prezența antiinflamatoarelor circulante, oprim sinteza și eliberarea prostaglandinelor în timpul actului chirurgical diminuând în

consecință și fenomenele de hipersensibilizare primară și secundară, prin aceasta reducând implicit și intensitatea durerii acute postoperatorii [19].

Alte modalități de producere a durerii postoperatorii în colecistectomia laparoscopică: iritația peritoneului parietal prin distensia produsă de insuflația gazoasă, eventuala exuflație incompletă „pneumoperitoneu restant” de la sfârșitul operației, stimularea directă și indirectă prin scăderea pH-ului sub acțiunea CO₂ a terminațiilor nervoase libere de la nivel peritoneal. Aceste terminații aparțin fibrelor nervoase de tip C și A δ care constituie nociceptorii polimodali și care nu au o densitate semnificativă în peritoneul parietal.

În cazul colecistectomiei laparoscopice iritația nociceptivă interesează predominant receptorii polimodali de la nivelul peritoneului parietal diafragmatic ce ar explica cel puțin parțial durerea reziduală postoperatorie reflectată în umărul drept. Anestezicul local instilat intraperitoneal acționează asupra terminațiilor nervoase libere blocând procesele de transducție și transmisie ale informației nociceptive spre centru respectiv spre cornul medular posterior.

În studiu am utilizat levobupivacaină (chirocaina - 40 mL, 0,25%) administrarea realizându-se sub controlul vizual laparoscopic de către chirurg, anterior și după terminarea intervenției chirurgicale, similar cu datele din literatură [20].

Evaluarea intensității durerii s-a realizat cu ajutorul scalei SVA, scala cea mai utilizată în acest scop. SVA este apreciată ca fiind destul de fidelă, reproductibilă și ușor de utilizat, cu toate că durerea postoperatorie are și o importantă componentă subiectivă [20].

CONCLUZII

Evoluția postoperatorie a pacienților colecistectomizați laparoscopic, cu analgezie multimodală, este evident mai bună decât a pacienților cu analgezie clasică, postoperatorie, determinând reducerea complicațiilor generate de imobilizarea prelungită, reducerea duratei ileusului postoperator și scăderea incidenței grețurilor și vărsăturilor postoperatorii.

Aceste aspecte contribuie la ameliorarea netă a evoluției postoperatorii la pacienții cu colecistectomie laparoscopică, la creșterea gradului de satisfacție al pacientului și, nu în ultimul rând, la scăderea globală a costurilor pacientului chirurgical. Terapia modernă a durerii postoperatorii poate fi inclusă în așa numitul *fast track rehabilitation*, alături de alimentația enterală și mobilizarea precoce, strategie care contribuie esențial la ameliorarea evoluției postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE

1. White PF, Watcha MF. Acute pain management in the perioperative setting-practice guidelines, Acute pain section. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1070-1080.
2. Ready LB. Acute perioperative pain. In: Miller RD editor. *Anesthesia*, 5-th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2323-2340.
3. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1996; 82(1): 44-51.
4. Brennan TJ. Acute pain management. In: *ASA Annual Refresher Lecture Courses*. Philadelphia: Lippincott; 2001. p. 421.
5. Grond S, Hall J, Spacek A, Hoppenbrouwers M, Richarz U, Bonnet F. Iontophoretic transdermal system using fentanyl compared with patient-controlled intravenous analgesia using morphine for postoperative pain management. *Br J Anaesth*. 2007; 98(6): 806-815.
6. Malhotra N, Chanana C, Roy KK, Kumar S, Riwar V, Sharma JB. To compare the efficacy of two doses of intraperitoneal bupivacaine for pain relief after operative laparoscopy in gynecology. *Arch Gynecol Obstet*. 2007; 276(4): 323-326.

7. Calvey TN. Chirality and mode of action of anaesthetics. *Eur J Anaesth.* 1999; 16: 275-280.
8. Lyons GR, Kocarev MG, Wilson RC, Columb MO. A comparison of minimum local anesthetic volumes and doses of epidural bupivacaine (0.125% w/v and 0.25% w/v) for analgesia in labor. *Anesth Analg.* 2007; 104(2): 412-415.
9. Gristwood RW. Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf.* 2002; 25(3): 153-163.
10. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van de Ven CJ, Goralski KH. Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology.* 2003; 99(6): 1354-1358.
11. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, Ravasi F, Fanelli G, Berti M, et al. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth.* 2003; 15(2): 126-131.
12. Kissin I. Preemptive Analgesia. *Anesthesiology.* 2000; 93(4): 1138-1143.
13. Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol Suppl.* 1997; 49: 6-8.
14. Langford RM, Mehta V. Selective cyclooxygenase inhibition: its role in pain and anaesthesia. *Biomed Pharmacother.* 2006; 60(7): 323-328.
15. Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after postoperative knee surgery. *Am J Orthop.* 2002; 31(6): 336-343.
16. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, LeComte D, Kuss ME, Dhadda SS, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology.* 2002; 97(2): 306-314.
17. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth.* 2001; 87(1): 62-72.
18. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002; 183(6): 630-641.
19. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993; 77(5): 1048-1056.
20. Louizos AA, Hadzilia SJ, Leandros E, Kouroukli IK, Georgiou LG, Bramis JP. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a placebo-controlled double-blind randomized trial of preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine 0.25%. *Surg Endosc.* 2005; 19(11): 1503-1506.