

Originalni rad

INTRAOOPERATIVNA INFILTRACIJA RANE LOKALNIM ANESTETIKOM KOD KLASIČNE HISTEREKTOMIJE ZNAČAJNO SMANJUJE POSTOPERATIVNU PRIMENU OPIOIDA (infiltracija rane)Aleksandra Jukić¹¹Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd**Sažetak**

Uvod: Infiltracija rane lokalnim anestetikom može da predstavlja način za smanjenje postoperativnog bola. Cilj ove studije bio je da se ispita da li lokalna infiltracija rane može da snizi nivo postoperativnog bola i potrebu za opijatima. **Metode:** Sprovedeno je randomizovano kliničko istraživanje na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, koje je uključivalo 40 bolesnica kod kojih je planirana klasična histerektomija i koje su randomizovane u dve grupe: u ispitivanoj grupi je izvedena infiltracija operativne rane sa 20 ml 0,25% levobupivakaina pre zatvaranja abdomena, dok je u kontrolnoj grupi abdomen hirurški zatvoren bez infiltracije rane. Pacijenti u obe grupe dobili su paracetamol, 30 minuta pre kraja operacije. Nakon završetka operacije, bol je procenjivan korišćenjem numeričke analogne skale tokom prvih 24 sata i tokom epizoda kašlja. Ako su bolesnice ocenile nivo bola sa 4 ili manje, dobijale su neopioidne analgetike. Ako su procenile nivo bola sa 5 ili više, dobile su tramadol u odgovarajućoj dozi. **Rezultati:** Prosečne ocene bola bile su statistički značajno niže u grupi u kojoj je izvršena infiltracija ($p < 0,05$) tokom čitavog perioda od 24 sata, kao i tokom epizoda kašlja ($p < 0,05$). Potrebe za opijatima su bile statistički značajno niže u grupi gde je izvršena infiltracija rane ($p < 0,05$), kao i prosečna ukupna dnevna doza opioida. **Zaključak:** Ovo istraživanje je pokazalo da je infiltracija hirurške rane lokalnim anestetikom poboljšala stepen analgezije nakon histerektomije i smanjila potrebu za opioidnim analgeticima tokom 24 sata od operacije.

Cljučne reči: analgezija; infiltracija rane; lokalni anestetik; histerektomija

Autor za korespondenciju: Aleksandra Jukić, Služba anestezije i reanimacije sa intenzivnom negom, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, 11 000 Beograd, Telefon: +381604040948, E-mail: jukikaleksandra@yahoo.com

Original article

INTRAOPERATIVE WOUND INFILTRATION WITH LOCAL ANESTHETIC IN OPEN ABDOMINAL HYSTERECTOMY SIGNIFICANTLY REDUCES POSTOPERATIVE OPIOID CONSUMPTION (wound infiltration)Aleksandra Jukić¹¹National Cancer Research Center of Serbia, Belgrade**Summary**

Introduction: Wound infiltration with local anesthetic could be a possible way to reduce postoperative pain. The purpose of this study was to evaluate whether local wound infiltration can reduce postoperative pain and opioid requirements. **Methods:** Randomised clinical research was conducted at the National cancer research center of Serbia and included 40 women who were scheduled for abdominal hysterectomy and who were randomly assigned to two groups: treatment group received wound infiltration of 20 ml 0.25 % levobupivacaine before the closure of the abdomen, while in the control group the abdomen was sutured without wound infiltration. Patients in both groups received paracetamol 30 minutes before the end of operation. After the end of surgery pain was assessed using numerical rating scale for the first 24 hours and during the episodes of coughing. If the patients assessed their pain level as 4 or less they received non-opioid analgesics. If they assessed the level of pain as 5 or more they received tramadol in appropriate dosage. **Results:** The average pain scores were significantly lower in the surgical site infiltration group ($p < 0.05$) for the whole 24-hour period and also during the episodes of coughing ($p < 0.05$). Opioid requirements were significantly lower in the group which received wound infiltration ($p < 0.05$) as well as the total average daily dose of opioid analgesic. **Conclusion:** This study showed that surgical site infiltration with local anesthetic improved analgesia after hysterectomy and reduced opioid requirements during the first 24 hours after operation.

Key words: analgesia; wound infiltration; local anesthetic; hysterectomy

Corresponding author: Aleksandra Jukić, Department of anesthesiology and resuscitation with intensive care, National cancer research center of Serbia, Pasterova 14, 11000 Belgrade, Serbia, Telephone: +381604040948, E-mail: jukikaleksandra@yahoo.com

Uvod

Iako su nam danas na raspolaganju različiti modaliteti kontrole i rešavanja postoperativnog bola, i dalje se adekvatna postoperativna analgezija postiže samo kod manjeg broja pacijenata.¹ Smatra se da neadekvatno rešavanje postoperativnog bola značajno utiče na kvalitet života pacijenata.² Nivo postoperativnog bola zavisi od različitih faktora, kao što su starost, individualna osetljivost na bol, tip i trajanje hirurške intervencije, tip primenjene analgezije, a sve to otežava optimalnu kontrolu postoperativnog bola.³ Idealni modalitet terapije bola trebalo bi da obezbedi visok stepen analgezije uz minimalne neželjene efekte.

Nakon abdominalne hirurgije, pacijenti osećaju značajan bol usled traume prednjeg abdominalnog zida i visceralnih organa.⁴ Opioidni analgetici predstavljaju primarni tretman umerenog do jakog postoperativnog bola, ali je njihova upotreba ograničena potencijalnim neželjenim efektima.⁵ Ovi neželjeni efekti uključuju mogućnost nastanka respiratorne depresije, prekomernu sedaciju, mučninu, povraćanje, opstipaciju.^{6,7}

Pokazano je da lokalna infiltraciona anestezija snižava postoperativnu potrebu za opijativima, a time i njihove neželjene efekte. Tehnika se lako izvodi, nosi manji rizik od komplikacija u odnosu na druge tehnike, efikasna je, ređe uzrokuje postoperativnu mučninu i povraćanje, kao i urinarnu retenciju pa samim tim uzrokuje veće zadovoljstvo pacijenata, skraćuje boravak pacijenata u bolnici i smanjuje ukupne troškove lečenja.⁸

Klasična abdominalna histerektomija predstavlja čestu operativnu proceduru, koja kod bolesnica koje su joj podvrgnute uzrokuje značajan stepen bola, što često zahteva upotrebu visokih doza opijativnih analgetika u postoperativnom toku, uz nezamisljive potencijalne neželjene efekte.

Cilj

Cilj ove studije bio je da ispita efikasnost lokalne infiltracije rane levobupivakainom u obezbeđivanju postoperativne analgezije i smanjivanju potrebe za opijativnim analgeticima nakon klasične abdominalne histerektomije.

Metode

Sprovedeno je prospektivno, randomizovano, jednostruko slepo kliničko istraživanje na Institu-

tu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, u periodu od 01.09. do 31.12.2016. Uključene su bolesnice ASA klase I–III (American Society of Anaesthesiologists – ASA), starosti od 23 do 78 godina, kod kojih je planirana elektivna klasična histerektomija sa obostranom adneksektomijom.

Kriterijumi za uključenje bolesnica u istraživanje bili su:

1. bolesnice planirane za elektivnu klasičnu histerektomiju sa obostranom adneksektomijom
2. starost bolesnica preko 18 godina
3. bolesnice ASA klase I–III,
4. bolesnice operisane od 01.09. do 31.12.2016.

Kriterijumi za isključenje bolesnica iz ovog istraživanja su bili:

1. odbijanje bolesnica da učestvuju u istraživanju
2. bolesnice kod kojih je navedena procedura urađena kao hitna hirurška intervencija
3. bolesnice kod kojih je rađena i disekcija limfnih čvorova ove regije
4. bolesnice alergične na amidne lokalne anestetike i/ili tramadol
5. bolesnice za koje je postojao podatak o prethodno postojećem oboljenju jetre.

Nakon primene kriterijuma za uključenje i isključenje, u istraživanje je uključeno 40 bolesnica koje su upotrebom tablica slučajnih brojeva randomizovane u dve grupe, po 20 u svakoj grupi. Sve bolesnice su dobile sledeću premedikaciju: atropin 1 mg i midazolam 3 mg intramuskularno i metoklopramid 10 mg, ranitidin 50 mg, ceftriakson 50 mg/kg, metronidazol 500 mg intravenski, 60 minuta pre početka operacije. Operacija je kod svih bolesnica izvedena u balansiranoj opštoj anesteziji. Uvod u anesteziju izvršen je intravenskim davanjem midazolama 2 mg, fentanila 2 mcg/kg, propofola 1,5–2 mg/kg, rokuronijuma 0,6 mg/kg. Za održavanje anestezije korišćen je 1–2% sevofluran, a za intraoperativnu analgeziju bolus doze fentanila 1–2 mcg/kg. Za reviziju mišićnog bloka na kraju operacije dat je atropin 1 mg i neostigmin 2,5 mg intravenski.

U prvoj, ispitivanoj grupi, bolesnicama je pri kraju operacije, pre hirurškog zatvaranja abdomena, izvedena infiltracija hirurške rane u preperitonealnom, subfascialnom i subkutanom sloju sa pojedinačnom injekcijom 20 ml 0,25% levobupivakaina. U drugoj, kontrolnoj grupi, abdomen je zatvoren bez infiltracije lokalnim anestetikom. Bolesnice u obe grupe su 30 min pre kraja operacije dobile paracetamol 1 g intravenski.

Postoperativna analgezija kod bolesnica obe grupe sprovedena je intravenskim davanjem diklofena, 75 mg na 12 časova. Nakon buđenja iz

anestezije i prevođenja u jedinicu intenzivnog lečenja (JIL), vršena je pocena prisustva i jačine bola svakih 15 minuta tokom prvog sata nakon buđenja iz anestezije, zatim svakih 30 min tokom narednih 2 sata, a potom na svaki sat tokom prvih 24 sata nakon operacije. Procenu su vršile sestre JIL-a koje nisu bile upoznate sa tim kojoj grupi bolesnice pripadaju. Za procenu je korišćena numerička analogna skala za procenu bola sa vrednostima od 1–10, pri čemu je vrednost 1 označavala da bolesnica ne oseća bol, a vrednost 10 da oseća najjači mogući bol. Svim bolesnicama je pre operacije objašnjeno značenje vrednosti ove skale. Ukoliko su se bolesnice žalile na bol i izvan ovih utvrđenih perioda registrovanja, te vrednosti su takođe beležene. Bol je procenjivan i tokom epizoda kašlja.

Ukoliko su bolesnice ocenile nivo bola koji osećaju sa 4 ili manje na numeričkoj analognoj skali, dobijale su paracetamol 1 g intravenski u intervalima koji nisu bili kraći od 4 sata, do maksimalne dnevne doze paracetamola od 4 g. Ako su pak ocenile nivo bola sa 5 ili više na istoj skali, dobijale su tramadol u bolus dozi od 1 mg/kg intramuskularno u intervalima koji nisu bili kraći od 4 sata, do maksimalne dnevne doze tramadola od 400 mg. Pojava mučnine i povraćanja registrovana je u istim vremenskim intervalima kao i bol i potreba za

dodatnim antiemeticima.

Za testiranje normalnosti raspodele, korišćen je Kolmogorov-Smirnov test. Za poređenje podataka dveju grupa za koje je pokazano da postoji normalna raspodela, korišćen je Studentov t-test. U suprotnom slučaju, korišćen je Mann-Whitney U-test. *P* vrednost < 0,05 smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

U ovo istraživanje uključeno je ukupno 40 pacijentkinja, 20 (50%) u svakoj od dve grupe. Između demografskih karakteristika bolesnica obe grupe (starost, težina, visina, ASA klasifikacija) nije bilo statistički značajne razlike ($p > 0,05$). (Tabela 1) Nije bilo bolesnica koje su naknadno isključene iz istraživanja iz bilo kog razloga, uključujući i pojavu prethodno nedijagnostikovane alergijske reakcije na lokalni anestetik i/ili analgetike korišćene u ovom istraživanju. Nije bilo bolesnica sa komplikacijama zarastanja postoperativne rane ni u ispitivanoj ni u kontrolnoj grupi.

Prosečna ocena jačine bola po numeričkoj analognoj skali u ispitivanoj grupi bila je statistički značajno niža tokom čitavog perioda praćenja od 24 sata u odnosu na kontrolnu grupu ($3,48 \pm 1,30$ prema $4,53 \pm 2,11$; $p < 0,05$). Prosečna vred-

Tabela 1: Demografski podaci ispitanica

	Ispitivana grupa (n = 20)	Kontrolna grupa (n = 20)	<i>p</i> vrednost
Starost (godine)	43 ± 9,6	46 ± 10,3	0,231
Težina (kg)	66 ± 8,8	65 ± 9,3	0,433
Visina (cm)	167 ± 8,4	171 ± 9,1	0,585
ASA I	4 (20%)	5 (25%)	0,174
ASA II	7 (35%)	8 (40%)	0,486
ASA III	9 (45%)	7 (35%)	0,346

Rezultati su prikazani kao srednje vrednosti ± standardna devijacija ili kao apsolutni broj (%).

Tabela 2: Procena postoperativnog bola

Prosečna ocena bola nakon operacije	Ispitivana grupa (n = 20)	Kontrolna grupa (n = 20)	<i>p</i> vrednost
15 min	3,1 ± 1,2	5,4 ± 2,2	$p < 0,05$
30 min	2,9 ± 1,0	5,6 ± 2,4	$p < 0,05$
45 min	3,0 ± 1,3	5,3 ± 2,3	$p < 0,05$
60 min	3,4 ± 1,5	4,5 ± 1,9	$p < 0,05$
90 min	3,3 ± 1,4	4,2 ± 2,1	$p < 0,05$
120 min	3,5 ± 1,7	4,1 ± 1,9	$p < 0,05$
150 min	3,4 ± 1,6	4,2 ± 1,8	$p < 0,05$
180 min	3,1 ± 1,4	4,0 ± 2,1	$p < 0,05$
4 h	2,9 ± 1,5	3,9 ± 2,2	$p < 0,05$
8 h	3,4 ± 2,0	4,3 ± 2,1	$p < 0,05$
12 h	3,9 ± 1,9	4,8 ± 2,0	$p < 0,05$
24 h	4,5 ± 2,3	5,2 ± 2,3	$p < 0,05$

Rezultati su prikazani kao srednje vrednosti ± standardna devijacija.

nost ocene bola bila je statistički značajno niža u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu i u svakoj pojedinačnoj tački registrovanja. (Tabela 2) Takođe, prosečna ocena bola bila je statistički značajno niža u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu i tokom epizoda kašlja ($3,91 \pm 1,90$ nasuprot $5,69 \pm 2,30$; $p < 0,05$).

Tokom čitavog perioda praćenja, prosečna ukupna količina tramadola koja je bila potrebna bolesnicama postoperativno bila je statistički značajno niža u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu ($183,76 \pm 33,45$ mg nasuprot $324,11 \pm 37,24$; $p < 0,001$).

Pojava mučnine i povraćanja i potreba za dodatnim antiemetičima bila je niža u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu, ali razlika nije bila statistički značajna ($p > 0,05$).

Diskusija

Infiltracija područja operativne rane lokalnim anestetikom je jednostavan, relativno bezbedan i isplativ metod obezbeđivanja analgezije. U osnovi ove tehnike je sprečavanje inflamatornog odgovora na traumu i hiperalgeziju.⁹ Lokalni anestetici inhibiraju bradikininom indukovanu aktivaciju fosfolipaze D¹⁰ i vezivanje supstance P¹¹ i na taj način ispoljavaju svoju antiinflamatornu aktivnost.^{12,13}

Najvažnija prednost ove tehnike je izostanak sistemskih efekata primene lokalnih anestetika u okviru centralnih blokova, kao što su: prisustvo motornog bloka, odložena mobilizacija pacijenta i urinarna retencija.⁹ Ova tehnika omogućava i smanjivanje potrebne postoperativne doze opioida, smanjujući njihove sistemske neželjene efekte.

Dierkring (1992)¹⁴, Gill (2001)¹⁵ i Cnar (2009)¹⁶ su u svojim studijama pokazali da infiltracija rane lokalnim anestetikom, kako pre hirurške incizije tako i pre hirurškog zatvaranja operativne rane, snižava prosečnu ocenu bola od strane pacijenata i potrebu za drugim analgeticima u postoperativnom periodu.

U ovoj studiji korišćen je 0,25 % levobupivakain zato što ima duži poluživot nego lidokain, što produžava njegovo postoperativno analgetsko dejstvo.¹⁷

Rezultat ovog istraživanja pokazuje da infiltracija rane sa 0,25% levobupivakainom pre hirurškog zatvaranja rane predstavlja bezbedan i efikasan metod za terapiju bola nakon klasične abdominalne histerektomije. Prosečna ocena prisustva i jačine bola tokom 24 sata nakon operacije bila je niža kako u mirovanju tako i tokom kašljanja. Potreba za opijatnim analgeticima, kao i njihova količina,

takođe je bila niža primenom ove metode. Ređa je bila i pojava mučnine i povraćanja, kao i potreba za dodatnim antiemetičima u grupi kod koje je izvršena infiltracija rane, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

Rezultat ove studije je u saglasnosti sa nalazima drugih studija. Qureshi (2016) je dobio slične rezultate koristeći infiltraciju bupivakainom kod hitne apendektomije. Iako su studije dosta raznovrsne po vrsti korišćenog lokalnog anestetika, sloju koji je infiltrisan, po tome da li je za infiltraciju korišćena tehnika pojedinačne injekcije ili kontinuirana infiltracija, opioidnom analgetiku koji je korišćen postoperativno, većina autora se slaže da infiltracija operativne rane lokalnim anestetikom snižava postoperativni nivo bola i potrebu za opioidnim analgeticima.

Zaključak

Infiltracija rane pre hirurškog zatvaranja 0,25% levobupivakainom je jednostavan, bezbedan i efikasan metod za postoperativnu analgeziju nakon klasične histerektomije. Ova metoda može efikasno da se koristi sa različitim postoperativno datim analgeticima, kako bi se smanjila njihova potrebna doza i neželjeni efekti kod bolesnica koje se podvrgavaju histerektomiji, ali i kod drugih abdominalnih operacija.

Literatura

1. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25:267–74.
2. Grape S, Tramèr MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21:51–63.
3. Pan PH. Post cesarean delivery pain management: Multimodal approach. *Int J Obstet Anesth.* 2006; 15:185–8.
4. Carney J, McDonnell JG, Ochana A, Bhinder R, Laffey JG. The transversus abdominis plane block provides effective postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2008; 107:2056–60.
5. Shafer A, White PF, Urquhart ML, et al. Outpatient premedication: use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989; 71:495–501
6. Collet BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth* 1998; 81: 58–68.
7. Dhamani S, Dupont H, Mantz J, Desmonts M, Keita H. Predictive factors of early morphine requirements in the post-anaesthesia care unit (PACU). *Br J Anaesth* 2001; 87:385–9.
8. Joshi GP. Pain management after Ambulatory surgery. *Ambulat Surg* 1999; 1:3–12.

9. Qureshi RM, Khan FA. Effects of bupivacaine infiltration on postoperative tramadol consumption in elective day care unilateral inguinal hernia repair. *J Pak Med Assoc.* 2016 Mar; 66(3):256–9.
10. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990; 72:711–734
11. Garry MG, Jackson DL, Geier HE, et al. Evaluation of the efficacy of bioerodible bupivacaine polymer system on antinociception and inflammatory mediator release. *Pain* 1999; 82:49–55
12. Chen J, Dohi S, Tan Z, et al. The inhibitory effect of local anesthetics on bradykinin-induced phospholipase D activation in rat pheochromocytoma PC12 cells. *Anesth. Analg.* 2002; 95:88–97
13. Li YM, Wingrove DE, Too HP, et al. Local anesthetics inhibit substance P binding and evoked increases in intracellular Ca²⁺. *Anesthesiology* 1995; 82:166–173
14. Dierking GW, Dahl JB, Kanstrup J, Dahl A, Kehlet H. Effect of pre versus postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1992; 68:344–8
15. Gill P, Kiani S, Victoria BA, Atcheson R. Pre-emptive analgesia with local anaesthetic for herniorrhaphy. *Anesthesia* 2001; 56:414–7
16. Cnar SO1, Kum U, Cevizci N, Kayaoglu S, Oba S. Effects of levobupivacaine infiltration on postoperative analgesia and stress response in children following inguinal hernia repair. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:430–4.
17. Roberge CW, McEwen M. The effect of local anesthetics on postoperative pain. *AORN J.* 1998; 68:1003–1012