

Свиридов С.В., Веденина И.В., Тейлор С.Д. Болевой синдром после лапароскопической холецистэктомии

ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова МЗ РФ»,
117997, Москва

Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является золотым стандартом хирургического лечения больных калькулезным холециститом. Сложилось представление, что ЛХЭ не только безопасна, но и безболезненна в послеоперационном периоде. В то же время болевой синдром (БС) после ЛХЭ может быть выраженным. В статье обсуждаются вопросы формирования и локализации болевого синдрома, диагностика и фармакотерапия БС после ЛХЭ.

Ключевые слова: болевой синдром, лапароскопическая холецистэктомия.

Для цитирования: Свиридов С.В., Веденина И.В., Тейлор С.Д. Болевой синдром после лапароскопической холецистэктомии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2016; 10(4): 262–272. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-4-262-272>

Для корреспонденции: Свиридов Сергей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова МЗ РФ», 117997, Москва, e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Sviridov S.V., Vedenina I.V., Taylor S.D.

PAIN SYNDROME AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow

Laparoscopic cholecystectomy is the «gold» standard for the surgical treatment of patients with calculous cholecystitis. It is believed that laparoscopic cholecystectomy is not only safe, but also is painless in the postoperative period. At the same time the pain syndrome after laparoscopic cholecystectomy may be very serious. The article discusses the formation and localization of the pain syndrome, diagnostics and pharmacotherapy of the pain syndrome after laparoscopic cholecystectomy.

Key words: pain syndrome, laparoscopic cholecystectomy.

For citation: Sviridov S.V., Vedenina I.V., Taylor S.D. Pain syndrome after laparoscopic cholecystectomy. *Regionalnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)* 2016; 10 (4): 262–272. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-4-262-272>

For correspondence: Sergey V. Sviridov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, N.I. Pirogov Russian National research medical University, 117997 Moscow, Russian Federation, e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20 May 2016
Accepted 15 June 2016

Желчно-каменная болезнь (ЖКБ) является одним из распространенных заболеваний человека, ее частота составляет среди европейского населения 10–15%, у жителей Азии – 6–8%, в странах Латинской Америки – 13–35%, наименьшая заболеваемость ЖКБ отмечена у коренных жителей Африки (аборигенов) – 1%. В нашей стране частота ЖКБ, в зависимости от региона, составляет 5–25% [1, 2]. Характерно, что число людей, страдающих калькулезным холециститом, во всем мире увеличивается с каждым годом, чему способствуют особенности питания, ожирение или избыточное похудание, наличие сахарного диабета, наслед-

ственная предрасположенность, малоактивный образ жизни и др.

Терапевтические меры лечения ЖКБ далеко не всегда дают желаемого результата и тогда пациентам необходимо оперативное лечение. Ежегодно в мире выполняется около полутора миллионов холецистэктомий (ХЭ), причем в США – 600–700 тыс в год, в России – 200–300 тыс [3]. Только в Москве, по данным Департамента здравоохранения, число ХЭ составляет около 7000 на 100000 населения в год [4]. Наибольший пик заболеваемости приходится на возраст 41–60 лет, причем с каждым годом в структуре хирургических больных с ЖКБ повышается

число пожилых людей, что характерно для демографической картины в целом.

Современные возможности хирургии ЖКБ значительно отличаются от вмешательств 30-летней давности. На смену травматичным операциям из лапаротомного доступа пришла лапароскопическая хирургия с использованием эндовидеоскопической техники. Напомним, что впервые лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ) выполнил французский хирург из Лиона Филипп Мюре в марте 1987 г. у 50-летней женщины, которая поступила в клинику с болями в животе неясного генеза. Оценка самим Мюре дальнейших перспектив ЛХЭ была более чем сдержанной. Однако вскоре появились последователи, которые не только успешно повторили этот хирургический опыт, но и привнесли много новых идей в развитие лапароскопической хирургии.

На сегодняшний день ЛХЭ считается золотым стандартом хирургического лечения ЖКБ, она выполняется в среднем в 95% случаев [5] всех лапароскопических операций. Преимуществами лапароскопических вмешательств в сравнении с открытыми операциями считают:

- раннюю активизацию пациентов в послеоперационном периоде (ПП),
- сокращение числа инфекционных осложнений,
- уменьшение продолжительности лечения в стационаре,
- снижение потребности в сильнодействующих анальгетиках,
- скорейшее восстановление у пациентов трудоспособности и самообслуживания [5–8].

В то же время сохраняется ряд проблемных вопросов периоперационного ведения больных при ЛХЭ, среди которых, как ни парадоксально, лечение послеоперационного болевого синдрома (ПБС).

С уменьшением травматичности вмешательства сложилось обманчивое представление, что после ЛХЭ болевого синдрома не будет вовсе или он будет настолько незначительным, что пациенты его «просто не заметят». Это глубокое заблуждение. Клинические наблюдения показывают, что именно ПБС вкупе с тошнотой и рвотой является одной из наиболее распространенных жалоб пациентов в первые сут после ЛХЭ [5, 9–12]. Выраженный ПБС в первые сут после операции развивается у 14–41% больных и является одной из главных причин длительного восстановления после ЛХЭ [13].

К сожалению, подавляющее большинство исследований, направленных на изучение ПБС, заканчивается на момент выписки больных из стационара. Мы рассчитываем на то, что в «домашних условиях» болевой синдром будет отсутствовать или его проявления будут настолько незначительными, что

пациенты при необходимости смогут самостоятельно справиться с ним путем приема препаратов из арсенала ненаркотических анальгетиков.

Локализация и выраженность болевого синдрома после ЛХЭ

Локализация болевых ощущений у пациентов после ЛХЭ может быть различной. В 2004 г. Thomas Allen Crozier опубликовал книгу «Anaesthesia for Minimally Invasive Surgery». В главе, посвященной лечению ПБС, были обозначены наиболее частые зоны его локализации после ЛХЭ, лапароскопической аппендэктомии и лапароскопических операциях в гинекологии. Автором отмечено, что в 41% случаев пациенты жаловались на боль в местах уставки троакаров или манипуляторов, в 36% случаев жаловались на боль в верхней половине живота справа, в 2% – за грудиной, у 4% пациентов отмечалась боль в плече и у 1% – в шее. Как показывают наши наблюдения, спектр локализации боли у пациентов после ЛХЭ с тех пор не изменился.

Безусловно, выраженность ПБС зависит от многих факторов: характера основного заболевания, степени механического повреждения тканей, типа газа, используемого для наложения пневмоперитонеума, величины остаточного объема газа в брюшной полости после его десуфляции, степени растяжения и раздражения диафрагмы при пневмоперитонеуме, методов анестезиологического обеспечения и периоперационного обезболивания [6, 14–16]. Практически во всех публикациях, в которых оценивается качество лечения больных в ближайшие дни после ЛХЭ, говорится о том, что даже при неосложненном течении операции продолжительность пребывания пациентов в клинике определяется, главным образом, выраженностью ПБС.

Боль в правом плече является одной из распространенных жалоб больных после ЛХЭ. Многие хирурги и анестезиологи связывают данный феномен с объемом остаточного газа в брюшной полости. Опубликованы результаты исследования у 55 женщин после ЛХЭ [17], в котором сопоставили выраженность ПБС с величиной остаточного пневмоперитонеума (ОПП). Отмечено, что через 24 ч ОПП не было выявлено у 17 человек (30,9%). У 23 пациентов (41,8%) его величина не превышала 5 мм рт. ст., у 8 (14,5%) и у 7 (12,7%) пациенток его значения были в пределах 6–10 мм рт. ст. или превышали 11 мм рт. ст. Авторы показали, что чем больше величина ОПП, тем сильнее ПБС. Именно у данных пациентов потребовалось дополнительно применять в первые сут после операции опиоидный анальгетик меперидин, чтобы оптимизировать качество послеоперационного обезболивания. Забегая

вперед, хотелось бы подчеркнуть, что применение опиоидных анальгетиков после ЛХЭ, во-первых, никто не отменял, а во-вторых, опиатам в составе мультимодального обезболивания всегда найдется место. В современных публикациях представлено много клинических примеров использования препаратов этой группы после ЛХЭ, причем в различных вариантах: парентерально, *per os*, *per rectum*, по методике контролируемой пациентом анальгезии (КПА) и так далее [9, 18].

Reddy V. и соавт. приводят результаты наблюдений за 749 пациентами, у которых ЛХЭ была выполнена в амбулаторных условиях [19]. Пациенты были выписаны домой с четкими рекомендациями по лечению ПБС. У 182 человек для лечения ПБС были применены опиоиды, у 560 человек – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Авторы оценили частоту обращений больных в клинику по поводу ПБС в течение первой нед. Оказалось, что выраженность боли была достоверно ниже ($p=0,027$) в группе, где использовались опиоиды. Ни один из пациентов повторно не обращался в клинику за помощью. В группе получавших НПВП таких было 14 человек (1,9%). Данный факт указывает на вероятность сохранения длительного болевого синдрома после ЛХЭ.

Принципиально важным является не допустить развития хронического болевого синдрома (ХБС). Blichfeldt-Eckhardt M. и соавт. указывают на формирование ХБС после ЛХЭ у тех пациентов, у которых боль сохранялась в течение 1-й нед после операции [20]. Данный вывод был сделан по результатам обследования 100 больных через 1 нед, 3, 6 и 12 мес после операции. Отмечено, что у 9 пациентов (9%) болевой синдром сохранялся до 12 мес. Именно у них висцеральная боль была наиболее выражена в течение 1-й нед послеоперационного периода. Безусловно, процент развития ХБС после ЛХЭ не высок, но он существует. Ряд исследователей специально подчеркивает, что именно наличие интенсивного ПБС после ЛХЭ в первые сут после операции ограничивает широкое применение концепции «один день в клинике после ЛХЭ» [6, 14, 21].

В последние годы широко обсуждается вопрос о влиянии карбоксиперитонеума на выраженность ПБС после ЛХЭ. Singla S. и соавт. сравнили уровень боли у пациентов, прооперированных при низком инсуффляционном давлении в брюшной полости (7–8 мм рт. ст., группа А) и выполненном по стандартной методике (12–14 мм рт. ст., группа В) [7]. Все операции были выполнены под общей анестезией изофлюраном 0,4% и O_2 : N_2O . В конце операции пациентам была в/м сделана инъекция диклофенака натрия – 75 мг и в/в ондасетрона – 4 мг с целью предупреждения послеоперационной тошноты и рвоты.

ПБС оценивали непосредственно после операции, через 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч. При наличии сильной боли дополнительно назначали фентанил в дозе 20 мкг. Авторы отметили, что уже через 1 ч после операции 32% больных в группе В испытывали сильный ПБС, который сохранялся на протяжении 24 ч. В группе А таковых пациентов было 8%, или 4 человека из 50 обследованных. Авторы акцентируют внимание на том, что ЛХЭ, выполненная при низком инсуффляционном давлении в брюшной полости, ассоциировалась с более низкой частотой развития интенсивного ПБС.

Визуально-аналоговая шкала и ее клиническая интерпретация у пациентов, перенесших ЛХЭ

Мы специально выделили данный раздел в отдельную рубрику, т.к. применение визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) при оценке боли после ЛХЭ является, пожалуй, самым распространенным диагностическим тестом, не требующим специального оборудования. Необходимо только правильно его использовать в клинической практике.

Как известно, ВАШ представляет собой отрезок длиной 10 см, начало которого имеет обозначение «боли нет», а окончание — «невыносимая боль». Пациент делает отметку на этом отрезке в точке, которая отражает интенсивность его боли в баллах. Принципиальным является динамический контроль ПБС. Как интерпретировать полученные результаты? На сегодняшний день определили, что боль трактуется как низкая, если ее интенсивность по ВАШ < 4 баллов (по 10-балльной шкале), как умеренная (4–7 баллов) и сильная боль (> 7 баллов по ВАШ). С учетом результатов оценки по ВАШ, врач принимает решение о назначении препаратов из разряда ненаркотических или наркотических анальгетиков. Именно в этом аспекте и кроются разночтения между исследователями. Например, Lin S. и соавт. назначали в/м до 100 мг/сут петидина тем пациентам, у которых значения интенсивности ПБС по ВАШ были равны или превышали 6 баллов в течение первых 24 ч, независимо от времени исследования [6]. Arab M. и соавт. применяли петидин у больных после ЛХЭ, когда значения интенсивности боли по ВАШ на фоне базовой терапии были больше 7 баллов [22]. Косман I. и соавт. придерживались следующей тактики: если боль по ВАШ = 3–4 балла – пациентам назначали в/в метамизол в дозе 2,5 г, при ВАШ = 5–7 баллов – диклофенак в дозе 75 мг, а при ВАШ = 8–10 баллов – трамадола гидрохлорид в дозе 1 мг/кг [23]. Bala I. и соавт. вводили пациентам фентанил болюсно в дозе 1 мкг/кг, когда значения ВАШ при плановом обезболивании параци-

тамолом (по схеме в/в 1000 мг каждые 6 ч) были равны или начинали превышать 4 балла [24].

Таким образом, все авторы указывают на обязательный дифференцированный подход в назначении обезболивающих средств при лечении ПБС в зависимости от значений ВАШ, но, к сожалению, нет единого мнения о том, когда и при каких ее значениях необходимо назначать опиоидные анальгетики.

Какова должна быть кратность измерения боли по ВАШ после ЛХЭ? Это также чрезвычайно интересный аспект лечебной тактики. Подавляющее большинство публикаций акцентирует внимание на том, что наибольшая выраженность ПБС приходится именно на первые сутки после ЛХЭ. Поэтому оценивать боль рекомендуется часто, особенно в первые 6-9 ч. Например, Lin S. и соавт. оценивали выраженность ПБС через 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после операции [6], Yu G. и соавт. – через 2, 4, 8, 12, 24 и 36 ч [25], Kouroukli I. и соавт. – через 20 мин, 3, 6, 12, 18 и 24 ч [26], Kosman I. и соавт. – через 1, 3, 6, 9 и 24 ч [23] и так далее. При этом оценивать ПБС по ВАШ рекомендуется у пациентов как в покое, так и при физической нагрузке (откашливании, глубоком вдохе, движении и др.). Ingelmo P. и соавт. отмечают, что у 80% больных после ЛХЭ уровень выраженности боли по ВАШ > 3 баллов [27], а это, как было представлено выше, предопределяет применение дифференцированного подхода к фармакотерапии ПБС.

Шаг за шагом к мультимодальному обезболиванию после ЛХЭ

Практический интерес хирургов и анестезиологов к проблеме лечения и профилактики ПБС у пациентов после ЛХЭ с каждым годом не только не уменьшается, а напротив, увеличивается. Хирурги просто вынуждены серьезно заниматься данным вопросом, т.к. крайне редко после плановых ЛХЭ пациенты переводятся в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Естественно, непрерывное наблюдение со стороны анестезиолога за пациентом в послеоперационном периоде с оценкой боли по ВАШ в тех режимах, которые были представлены выше, в условиях хирургического отделения невозможно. Поэтому необходимо максимально защитить пациентов от боли, применив современные фармакологические и нефармакологические методы в режиме предупреждающей аналгезии.

Главные направления фармакотерапии боли после ЛХЭ в целом определены и хорошо известны. Наибольшее внимание уделяется применению НПВП [28], обсуждаются аспекты применения габапентина или прегабалина до и после операции [29–31]. Предлагается широко использовать растворы местных анестетиков (МА) в различных вариан-

тах регионарной анестезии и аналгезии, включая инфильтрацию мест установки троакаргов и орошение МА брюшной полости [32, 33]. Увеличивается число исследований, в которых рассматриваются возможности применения ингибиторов NMDA-рецепторов, в частности, сульфата магния и кетамин [23, 34]. Ряд публикаций настойчиво рекомендует включать в схему послеоперационного обезбоживания кортикостероиды. Интересные данные приведены в большом обзоре Gurusamy K. и соавт., где представлены результаты 25 рандомизированных исследований у 2500 пациентов [21].

Мы не ставили целью обсудить все многообразие подходов к фармакотерапии болевого синдрома после ЛХЭ, обозначив только направления «главного удара по боли».

НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2 в схемах лечения болевого синдрома после ЛХЭ

При операциях малой и средней травматичности, к которым можно отнести ЛХЭ, НПВП являются препаратами первой линии при лечении ПБС [35–37]. Их эффективность не подвергается сомнению, но варианты применения могут быть различными. Например, Agar M. и соавт. назначали всем пациентам в конце операции и через 3 ч после ЛХЭ неселективный ингибитор ЦОГ диклофенак (100 мг) в виде суппозитория [22]. В группе контроля применяли плацебо. При интенсивности боли >7 баллов по ВАШ дополнительно вводили петидин в дозе 25 мг. Отмечено, что средняя потребность в петидине в первые сут после операции составила $18,18 \pm 15,77$ мг в группе с диклофенаком, против $66,59 \pm 18,80$ мг ($p < 0,001$) у пациентов контрольной группы. Средние значения оценки боли по ВАШ через 3, 6, 12 и 24 ч в группе диклофенака также были статистически ниже. Например, к окончанию первых сут после ЛХЭ интенсивность боли в основной группе составила $2,41 \pm 1,50$ балла против $4,59 \pm 1,14$ балла в группе контроля ($p < 0,001$).

Что касается селективных ингибиторов ЦОГ-2, то они используются реже, но именно препараты данной группы занимают отдельный пласт в исследованиях последних лет у больных после ЛХЭ.

Напомним, что ингибиторы ЦОГ-2 вошли в клиническую практику в 2001 г. Наиболее часто в литературе упоминаются такие препараты, как целекоксиб, парекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб. Способы их применения различаются, но обезболивающий эффект в первые 24 ч после ЛХЭ сопоставим. Особенно это касается «опиат-сберегающего» эффекта. Shuying L. и соавт. рекомендуют назначать парекоксиб в дозе 40 мг в/в за 30–45 мин до опера-

ции. Авторы отмечают, что при таком подходе ПБС менее выражен по сравнению с назначением препарата непосредственно после операции [28]. Lin S. и соавт., напротив, применили парекоксиб в/в в дозе 40 мг сразу по окончании операции и поступления пациентов в палату пробуждения. Динамический контроль боли по ВАШ показал, что значения ПБС в течение ближайших 24 ч не превышали 1,5 балла и только у 2 пациентов из 58 потребовалось дополнительное введение петидина [6].

Ko-Iam W. и соавт. в качестве компонента предупреждающей анальгезии перед плановыми ЛХЭ применяли эторикоксиб [38]. Сравнили его эффективность у 2 групп пациентов: в 1-й группе до операции эторикоксиб применяли в дозе 120 мг, а ЛХЭ выполняли при давлении в брюшной полости = 7 мм рт. ст.; во 2-й группе вводили плацебо, а ЛХЭ выполняли под внутрибрюшным давлением = 14 мм рт. ст. Выраженность ПБС была достоверно меньше у пациентов 1-й группы, что отразилось на продолжительности пребывания больных в клинике: 1 день – 96,4% (1-я группа) и 75,0% (2-я группа) пациентов, свыше 1 дня – 3,6 и 25,0% соответственно ($p=0,001$).

Kouroukli I. и соавт. опубликовали результаты проспективного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором рассматривались эффективность и безопасность перорального приема неселективного ингибитора ЦОГ лорноксикама (8 мг препарата получили 36 пациентов) в сравнении с в/в введением парекоксиба в дозе 40 мг (также 36 пациентов) [26]. Все пациенты до кожного разреза получили опиоидный анальгетик меперидин в/м в дозе 1 мг/кг. При выраженности ПБС 4 балла и более – так же вводили меперидин. Лорноксикам в дозе 8 мг назначали каждые 12 ч. Авторы не выявили достоверных различий в эффективности обезболивания у пациентов обеих групп. Тем не менее, если проследить динамику болевого синдрома по ВАШ, то интенсивность боли эффективно понижалась в первые 6 ч у пациентов на фоне селективного ингибитора ЦОГ-2 (парекоксиба).

Прегабалин и габапентин в схемах обезболивания при ЛХЭ

В 2010 г. А.М. Овечкин и соавт. опубликовали аналитический обзор под названием «Габапентин: есть ли место антиконвульсантам в схемах лечения острой послеоперационной боли?» [39]. За прошедшие с тех пор 6 лет было проведено много экспериментальных и клинических исследований как у нас в стране, так и за рубежом, в которых оценивались возможности применения данных препаратов в качестве компонентов периоперационного обезболи-

вания. Полученные результаты не однозначны, а порой и диаметрально противоположны, но все исследователи едины в том, что требуются дополнительные исследования.

Sharma J. и соавт. представили результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования у 40 хирургических больных после ЛХЭ, в котором пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой [10]. Группа А получала габапентин в суммарной дозе 600 мг. Первая доза препарата (300 мг) назначалась за 2 ч до операции *per os*, вторая доза (300 мг) – через 6 ч после операции. Пациенты группы В получали плацебо. Параллельно всем пациентам назначали диклофенак. Установлено, что на фоне приема габапентина интенсивность ПБС у пациентов в течение 1-го и 2-го дня после операции по ВАШ была достоверно ниже и составила $2,6\pm0,2$ балла и $2,2\pm0,1$ балла против $3,8\pm0,8$ баллов и $3,2\pm0,2$ балла в группе плацебо ($p<0,001$).

Kotsovolis G. и соавт. провели рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у 148 пациентов, которые случайным образом были распределены на 6 групп [40]. Компонентами обезболивания были: в 1-й группе – габапентин / кетамин / лорноксикам / ропивакаин. Габапентин назначали в дозе 600 мг за 4 ч до операции и 600 мг через 24 ч после операции, кетамин в дозе 0,3 мг/кг до операции, лорноксикам – 8 мг до операции и 8 мг через 12 ч после операции. Что касается ропивакаина гидрохлорида, то применяли 0,75% раствор, которым инфильтрировали места установки троакаров. Во 2-й группе схема послеоперационного обезболивания включала применение габапентина / плацебо / плацебо / плацебо; в 3-й группе – плацебо / кетамин / плацебо / плацебо; в 4-й группе – плацебо / плацебо / лорноксикам / плацебо; 5-я группа – плацебо / плацебо / плацебо / плацебо. У пациентов всех групп дополнительно (при необходимости) в первые 24 ч после операции назначали морфина гидрохлорид. Авторы сравнили потребность в опиате у пациентов всех групп. Оказалось, что у пациентов во 2-й группе дополнительно потребовалось в среднем 9,46 мг морфина, в 4-й группе – 9,36 мг, в 1-й группе была отмечена наименьшая потребность в морфине – 6,4 мг, а максимальная – 20,29 мг была в 5-й группе.

Экспериментальное исследование, выполненное на крысах, выявило, что эффективность комбинации габапентина и морфина гидрохлорида имеет дозозависимый характер. При этом наилучший эффект обезболивания у животных был получен при применении высоких доз габапентина. Авторы полагают, что результаты исследования могут быть полезны для клиницистов [41].

Эффективность прегабалина в схемах послеоперационного обезболивания оценили Gurunathan U.

и соавт. [42]. Авторы представили результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования у 100 пациентов после ЛХЭ, в котором оценивали эффективность прегабалина, цефекоксиба и их комбинации. Боль по ВАШ оценивали в покое и при небольшой физической нагрузке через 1-2-4-8-12 и 24 ч после операции. Также оценили потребность в назначении фентанила у пациентов указанных групп. Авторы не выявили статистически значимых различий ($p>0,05$) выраженности ПБС в покое и при движении, а также потребности в наркотическом анальгетике. Был сделан вывод о том, что наилучшие результаты наблюдались после применения цефекоксиба, а добавление прегабалина только в 3 раза увеличивало сонливость пациентов.

Комбинированную схему послеоперационного обезболивания с включением прегабалина рекомендуют Esmat I. и соавт. по результатам рандомизированного контролируемого исследования у 75 больных [14]. Все пациенты были разделены на 3 группы по 25 человек в каждой, которым за 2 ч до операции *per os* назначали 1000 мг парацетамола – 1-я группа, контрольная, 150 или 300 мг прегабалина соответственно во 2-й и 3-й группах. Выраженность ПБС оценивали по ВАШ. В случаях, когда интенсивность боли превышала 3 балла, назначали в/м опиоидный анальгетик петидин в дозе 0,5 мг/кг. Авторы отметили, что в первые 2 ч после операции выраженность ПБС по ВАШ была достоверно ниже во 2-й и 3-й группах, где перед операцией был назначен прегабалин. При этом первая потребность во введении петидина возникала у пациентов 2-й и 3-й групп через 166 ± 20 мин и 164 ± 20 мин после операции соответственно, против $26,7\pm 3,4$ мин у пациентов контрольной группы. При этом уровень кортизола в плазме крови через 1 ч после операции был достоверно выше в 1-й группе больных – $26,7\pm 4,4$ мкг/дл против $21,3\pm 3,3$ мкг/дл и $21,2\pm 3,6$ мкг/дл. У 36% пациентов, получивших до операции 300 мг прегабалина, в ближайшем послеоперационном периоде отмечались тошнота и рвота, у 48% больных степень седации по Ramsey оценивалась как выраженная. Таким образом, было показано, что прегабалин в дозах 150 или 300 мг способствует снижению потребности в опиатах в первые 2 ч после операции. Наименьшие побочные эффекты прегабалина были отмечены у пациентов, получивших его в дозе 150 мг.

Иные методики фармакотерапии ПБС при ЛХЭ

Современная фармакотерапия болевого синдрома после ЛХЭ чрезвычайно разнообразна. Наряду с указанными выше методиками, в литературе рассматривается ряд иных подходов.

Yadav G. и соавт. добились хорошего послеоперационного обезболивания, усилив стандартную терапию упреждающим назначением за 2 ч до операции селективного активатора калиевых каналов флупиртина в дозе 200 мг *per os* (основная группа). В качестве сравнения была сформирована контрольная группа пациентов ($n=33$), у которых за 2 ч до операции *per os* назначали плацебо в виде витамина В [43]. Анестезиологическое обеспечение в группах было идентичным. В ближайшие сут после операции каждые 6 ч назначали 1000 мг парацетамола в/в. При жалобах пациентов на боль дополнительно назначался трамадол 50 мг. В течение 24 ч после ЛХЭ у пациентов основной группы интенсивность боли была достоверно ниже, чем в группе контроля. Данный факт авторы связывают с превентивным назначением неопиоидного анальгетика центрального действия флупиртина.

Сохраняется стойкий интерес к исследованию эффективности неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов, в частности, кетамина и сульфата магния, как компонентов схем послеоперационного обезболивания. Kosman I. и соавт. рекомендуют вводить магния сульфат в дозе 7,5 мг/кг непосредственно после индукции анестезии, до установки троакаров в брюшную полость и инфузии газа [23]. Ryu J. и соавт. предлагают сначала ввести болюс сульфата магния – 50 мг/кг с последующей инфузией в дозе 15 мг/кг/ч [44].

Комбинированный подход к послеоперационному обезболиванию на основе кетамина, габапентина и кеторолака предложили А.М.Овечкин и И.В.Ефременко по следующей методике [45]:

- кеторолак первоначально вводится в/в в дозе 30 мг за 20 мин до начала операции. Далее введение кеторолака в послеоперационном периоде осуществляется в плановом порядке по 30 мг в/м кратностью 3 раза /сут в течение 3 дней;
- кетамин в субанестетической дозе 12,5 мг в/в на этапе индукции, далее инфузия во время операции со скоростью 2–3 мкг/кг/мин ;
- габапентин 300 мг назначается *per os* за 2 ч до операции, далее по 300 мг 2 раза /сут в течение 3 сут послеоперационного периода.

Указанная схема, по данным авторов, позволяет полностью отказаться от назначения опиоидных анальгетиков после ЛХЭ.

По-прежнему продолжают дискуссии о целесообразности применения кортикостероидов в схемах послеоперационного обезболивания. Хорошо известно, что препараты этой группы обладают не только противовоспалительным действием. Они также подавляют уровень брадикинина и простагландинов, ингибируют синтез ЦОГ-2 в перифери-

ческих тканях и ЦНС, оказывают влияние на фактор некроза опухоли, понижают интерлейкин-17b и интерлейкин-6 [46, 47]. Оригинальную схему применения кортикостероидов предложили Amini S. и соавт. [11], которые у 63 пациентов сравнили эффективность внутрибрюшинного введения 100 мг бупивакаина, разведенного в 250 мл физиологического раствора ($n=32$), и 100 мг гидрокортизона в 250 мл физиологического раствора ($n=31$). Указанные растворы вводились внутрибрюшинно до инсuffляции CO_2 . Все ЛХЭ были выполнены в условиях общей анестезии на основе инфузии пропофола со скоростью 4-6 мг/кг/ч и ремифентанила – 0,05-0,5 мкг/кг/мин и ингаляцией N_2O (60%), с внутрибрюшным давлением – 14 мм рт. ст. ПБС оценивали по ВАШ через 1, 6, 12 и 24 ч после операции. Если интенсивность боли по ВАШ находилась в пределах 4–7 баллов, то дополнительно в/м вводился опиоидный анальгетик меперидин в дозе 0,5 мг/кг. При ВАШ = 8–10 баллам доза меперидина повышалась до 1 мг/кг. Авторы отметили, что выраженность абдоминальной боли через 6 ч после операции в группе с гидрокортизоном составила $3,13 \pm 0,73$ балла против $3,33 \pm 0,84$ балла в группе с бупивакаином, т.е. достоверных различий не было выявлено, а значит, результаты сопоставимы. Аналогичные данные были получены при оценке боли в плече. Делается заключение, что внутрибрюшинное введение гидрокортизона может уменьшить ПБС аналогично внутрибрюшинному введению МА бупивакаина.

Местные анестетики и некоторые альтернативные методы в структуре послеоперационного обезбоживания

В настоящее время четко определены основные направления и возможности применения МА в структуре обезбоживания при ЛХЭ. Предложено много подходов, результаты некоторых из них будут представлены для рассмотрения в данном разделе.

Наиболее часто рассматриваются такие методы: инфильтрация МА точек установки троакаров в брюшную полость [6, 48], интраперитонеальное введение МА [32, 49], блокада поперечного пространства живота (ТАР-блок) [50, 51], паравертебральная блокада [52, 53] и другие.

В двойном слепом исследовании, выполненном Hashemi S. и соавт., всем пациентам перед ЛХЭ на операционном столе на уровне T_{5-6} справа выполнялась паравертебральная блокада 20,0 мл 0,25% бупивакаина [5]. У 45 пациентов (основная группа) к МА дополнительно было введено 50 мкг фентанила и у 45 пациентов (контрольная группа) – 1,0 мл физиологического раствора. Общая анестезия осуществлялась ингаляцией изофлурана (1-2%) и па-

рентеральным введением морфина гидрохлорида (0,1 мг/кг). Выраженность ПБС оценивали по ВАШ. Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что до операции выраженность болевых ощущений у пациентов соответствовала умеренной или сильной боли (ВАШ= 6–8 баллов). А ведь мы не всегда учитываем аспект присутствия боли в предоперационном периоде. В послеоперационном периоде не выявили преимущества комбинации «бупивакаин + фентанил» в первые 6 ч, но уже через 24 ч показатели ВАШ как в покое, так и при умеренной физической нагрузке были достоверно ниже именно в этой группе [12].

Chavarría-Pérez T. и соавт. сравнили эффективность двух методов послеоперационного обезбоживания: у пациентов 1-й группы была выполнена инфильтрация мест прокола брюшной стенки 0,75% раствором ропивакаина [48]. У пациентов 2-й группы – инфильтрация области установки троакаров по окончании операции не проводилась, а обезбоживание в течение первых сут осуществлялось применением метамизола натрия. Авторы отмечают, что результаты обезбоживания в группах были сопоставимы между собой. Так, на момент окончания операции выраженность ПБС у пациентов 1-й и 2-й групп по ВАШ составила соответственно 3,8 и 3,5 балла. При оценке боли через 6, 12 и 24 ч значения ВАШ соотносились как 2,6, 1,9 и 1,3 балла в группе ропивакаина против 2,6, 1,8 и 1,2 балла в группе метамизола натрия. Ни в одной из групп в ближайшие 24 ч не потребовалось дополнительного введения опиоидов.

Похожие результаты получены в исследовании Lin S. и соавт., которые для инфильтрации мест установки троакаров применяли 0,5% раствор бупивакаина (50 мг, 0,5% раствор разбавленный 10 мл 0,9% NaCl в соотношении 1:1). Из 56 пациентов, вошедших в исследование, только 4 (7,1%) потребовалась дополнительная инъекция опиоидных анальгетиков [6]. Не вызывает сомнений, что инфильтрацию мест установки троакаров растворами МА следует рассматривать в качестве не только желательной, но и обязательной процедуры.

Продолжается совершенствование технологии интраперитонеального введения МА. В частности, речь идет об орошении брюшной полости раствором МА в конце ЛХЭ посредством специального устройства, напоминающего небулайзер. Ingelmo P.M. и соавт. приводят данные собственного исследования, в котором 1% раствор ропивакаина объемом 3,0 мл (30 мг) распыляли при помощи мембранного небулайзера (Aeroneb Pro®, Aerogen, Galway, Ireland) по брюшной полости [27]. Оценены два режима: 1) ропивакаин распыляли до удаления желчного пузыря; 2) ропивакаин распыляли по брюшной

полости в конце операции после удаления желчного пузыря и десуфляции газа из брюшной полости. Сравнили влияние каждого метода введения МА на выраженность ПБС. В контрольную группу вошли пациенты, которым по аналогичной методике распыляли 3,0 мл физиологического раствора. Внутрибрюшное давление во время ЛХЭ поддерживалось на уровне 14 мм рт.ст. Индукция анестезии была выполнена пропофолом в дозе 2–3 мг/кг, интубация трахеи после введения цисатракуриума в/в 0,15 мг/кг. Поддержание анестезии проводилось севофлураном 1,5–2,0% и болюсным введением фентанила в дозе 1–2 мкг/кг. Характерно, что после индукции всем пациентам в/в введено 4 мг дексаметазона и 4 мг ондасетрона для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). В послеоперационном периоде каждые 6 ч в/в вводили парацетамол в дозе 15 мг/кг. Кроме того, каждое место установки троакаров было инфильтрировано 0,3% раствором ропивакаина, объемом 3,0 мл. Пациенты также получали обезболивание морфином посредством КПА, болюс 3 мг, для достижения уровня боли по ВАШ < 3 баллов. Это наглядный пример мультимодального подхода к послеоперационному обезболиванию.

Из оригинальных подходов, направленных на повышение эффективности послеоперационного обезболивания, следует отметить такой, как инстилля́ция в брюшную полость изотонического солевого раствора [16]. Причем его объем может быть достаточно велик – до 30 мл/кг, а механизм действия связан с отмыванием CO₂ из брюшной полости.

Bala I. и соавт. сравнили эффективность ацетазоламида (ингибитора карбоангидразы) и инстилля́цию в брюшную полость 0,9% NaCl с целью устранения остаточного CO₂ [24]. Ацетазоламид назначали *per os* до операции (5 мг/кг), а физиологическим раствором орошали брюшную полость в объеме 30 мл/кг после операции. Что касается фармакотерапии ПБС, то все пациенты каждые 6 ч получали в/в парацетамол в дозе 1000 мг. При необходимости назначали фентанил в виде болюса (1 мкг/кг), когда интенсивность боли по ВАШ превышала 4 балла. Ретроспективный анализ показал, что у всех пациентов, которым была выполнена инстилля́ция в брюшную полость физиологического раствора, выраженность висцеральной боли была минимальной, а также снижалась потребность в дополнительном введении фентанила.

Таким образом, лечение болевого синдрома после ЛХЭ является большой и актуальной проблемой современной хирургии и анестезиологии. В особенности, если мы ее рассматриваем с точки зрения амбулаторной хирургии. Нет смысла упрощать ситуацию с лечением ПБС, ограничиваясь моноаналь-

гезией опиоидными или неопиоидными анальгетиками. На повестке дня стоит оптимизация мультимодального подхода к лечению ПБС, что требует командного подхода и четкого взаимодействия между хирургами и анестезиологами.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мехтиева О.А., Богданов Р.Н. Мехтиев С.Н. Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью. *Лечащий врач*. 2011; 2: 22–8.
2. Сковрцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е. И. *Желчнокаменная болезнь*. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: Форте принт. 2013. 32 с.
3. Ильченко А.А. *Болезни желчного пузыря и желчных путей*: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011. 880.
4. Фролов Я.А., Литвинова Н.В., Волошина Н.Б. *Динамика билиарных болей после холецистэктомии*. Сибирское медицинское обозрение. 2011; 70 (4): 23–7.
5. Hashemi S., Heydari S., Hashemi S. Paravertebral block using bupivacaine with/without fentanyl on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: A double-blind, randomized, control trial. *Adv. Biomed Res.* 2014 Sep; 4 (3): 187.
6. Lin S., Hua J., Xu B., Yang T., He Z., Xu C., Meng H., Zhou B., Song Z. Comparison of bupivacaine and parecoxib for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015 Aug; 15; 8 (8): 13824–9.
7. Singla S., Mittal G., Raghav, Mittal R.K. Pain management after laparoscopic cholecystectomy-a randomized prospective trial of low pressure and standard pressure pneumoperitoneum. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014 Feb; 8 (2): 92–4.
8. Mohtadi A., Nesioonpour S., Salari A., Akhondzadeh R., Masood Rad B., Aslani S.M. The effect of single-dose administration of dexamethasone on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth. Pain Med.* 2014 Aug; 13; 4 (3): e 17872.
9. Hwang B.Y., Kwon J.Y., Kim E., Lee D.W., Kim T.K., Kim H.K. Oxycodone vs. fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Int. J. Med. Sci.* 2014 Apr; 30; 11 (7): 658–62.
10. Sharma J., Bijalwan A., Atif Beg M., Dutta S., Bawa S., Anjoom M. Effect of gabapentin in postoperative pain, nausea, and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Int. J. Med. Sci. Public Health.* 2015; 4 (4): 565–8.
11. Amini S., Sabzi Sarvestani A. Comparing the impact of intra-peritoneal hydrocortisone with bupivacaine on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth. Pain Med.* 2014 Sep 8; 4 (4): e17206.
12. Fanelli A., Ghisi D., Pergolotti B., Martinotti M., Fanelli G., Danelli G. Pilot double-blinded study to assess efficacy and tolerability of morphine sulphate oral solution (Oramorph®) given preoperatively as add-on therapy within a multimodal postoperative pain approach in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiologica.* 2014 Jan; 80 (1): 66–75.
13. Ortiz J., Chang LC, Tolpin DA, Minard CG, Scott BG, Rivers JM. Randomized, controlled trial comparing the effects of anesthesia with propofol, isoflurane, desflurane and sevoflurane on pain after laparoscopic cholecystectomy. *Braz. J. Anesthesiologia.* 2014 May-Jun; 64 (3): 145–51.
14. Esmat I.M., Farag H.M. Comparative study between parac-

- etamol and two different doses of pregabalin on postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy. *Saudi J. Anaesth.* 2015 Oct-Dec; 9 (4): 376–80.
15. Agarwal A., Batra R.K., Chhabra A., Subramaniam R., Misra M.C. The evaluation of efficacy and safety of paravertebral block for perioperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Saudi J. Anaesth.* 2012; 6: 344–9.
 16. Barthelsson C., Sandblom G., Ljesevic-Nikoletic S., Hammarqvist F. Effects of Intra-abdominally Instilled Isotonic Saline on Pain, Recovery, and Health-Related Quality-of-Life Following Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Prospective Double-Blind Controlled Study. *World. J. Surg.* 2015 Jun; 39 (6): 1413–20.
 17. Sabzi Sarvestani A., Zamiri M. Residual pneumoperitoneum volume and postlaparoscopic cholecystectomy pain. *Anesth. Pain Med.* 2014 Sep 14; 4 (4): e17366.
 18. Guo S., Duan G., Wang J., Chi X., Zhang L., Zhang X. Comparison of sufentanil-tramadol PCIA between laparoscopic cholecystectomy and gynecological laparoscopy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2015 Feb; 53 (2): 150–4.
 19. Reddy V.S., Brown J.D., Ku B., Gilchrist B.F., Farkas D.T. Effect of Pain Medication Choice on Emergency Room Visits for Pain after Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy. *Am Surg.* 2015 Aug; 81 (8): 826–8.
 20. Blichfeldt-Eckhardt M.R., Ording H., Andersen C., Licht P.B., Toft P. Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain.* 2014 Nov; 155 (11): 2400–7.
 21. Gurusamy K.S., Vaughan J., Toon C.D., Davidson B.R. Pharmacological interventions for prevention or treatment of postoperative pain in people undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Mar 28;3: CD008261.
 22. Arab M., Motahhar H.S., Pazouki A., Tamannaie Z. Efficacy of Diclofenac Rectal Suppository in Patients with Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective Randomized Double Blinded Clinical Trial. *J. Minim. Invasive Surg. Sci.* 2013 November; 2 (4): 43–5.
 23. Kocman I., Krobot R., Premuzić J., Kocman I., Stare R., Katalinić L., Basić-Jukić N. The effect of preemptive intravenous low-dose magnesium sulfate on early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta. Clin. Croat.* 2013 Sep; 52 (3): 289–94.
 24. Bala I., Bhatia N., Mishra P., Verma G.R., Kaman L. Comparison of preoperative oral acetazolamide and intraperitoneal normal saline irrigation for reduction of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2015 Apr; 25 (4): 285–90.
 25. Yu G., Fu G., Li F., Li L., Guo F., Xue H., He K., Wang J. Efficacy on analgesia with electric stimulation of long-term retaining needle after laparoscopic cholecystectomy. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2014 Feb; 34 (2): 169–72.
 26. Kouroukli I., Zompolas V., Tsekoura V., Papazoglou I., Louizos A., Panaretou V. Comparison between lornoxicam quick-release and parecoxib for post-operative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized, placebo-controlled trial. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2013 Oct; 29 (4): 485–90.
 27. Ingelmo P., Bucciero M., Somaini M., Sahillioglu E., Garbagnati A. Intraperitoneal nebulization of ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2013 May; 110 (5): 800–6.
 28. Shuying L., Xiao W., Peng L., Tao Z., Ziyang L., Liang Z. Preoperative intravenous parecoxib reduces length of stay on ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Int. J. Surg.* 2014; 12 (5): 464–8.
 29. Balaban F., Yağar S., Özgök A., Koç M., Güllapoğlu H. A randomized, placebo-controlled study of pregabalin for postoperative pain intensity after laparoscopic cholecystectomy. *J. Clin. Anesth.* 2012 May; 24 (3): 175–8.
 30. Szentl J.A., Webb A., Weeraratne C., Campbell A., Sivakumar H., Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. *Br. J. Anaesth.* 2015 Apr; 114 (4): 640–5.
 31. Lam D.M., Choi S.W., Wong S.S., Irwin M.G., Cheung C.W. Efficacy of Pregabalin in Acute Postoperative Pain Under Different Surgical Categories: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov; 94(46): e1944.
 32. Mitra S., Khandelwal P., Roberts K., Kumar S., Vadivelu N. Pain relief in laparoscopic cholecystectomy--a review of the current options. *Pain Pract.* 2012 Jul; 12 (6): 485–96.
 33. Agrawal R., Sood K.C., Agarwal B. Evaluation of Early versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Cholecystitis. *Surg. Res. Pract.* 2015; 5–7.
 34. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс. *Анестезиология и реаниматология.* 2013; 3: 63–69.
 35. Gómez-Vázquez M.E., Hernández-Salazar E., Novelo-Otañez J.D., Cabrera-Pivaral C.E., Dávalos-Rodríguez I.P., Salazar-Páramo M. Effect of endovenous morphine vs. ketorolac on proinflammatory cytokines during postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Cir.* 2012; 80 (1): 56–62.
 36. Picchio M., Lucarelli P., Di Filippo A., De Angelis F., Stipa F., Spaziani E. Meta-analysis of drainage versus no drainage after laparoscopic cholecystectomy. *JSLs*, 2014 Oct-Dec; 18(4). pii: e2014.00242. doi: 10.4293/JSLs.2014.00242.
 37. Lucarelli P., Picchio M., Martellucci J., De Angelis F., di Filippo A., Stipa F., Spaziani E. Drain After Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Calculous Cholecystitis. A Pilot Randomized Study. *Indian J. Surg.* 2015; 77 (2): 288–92.
 38. Ko-lam W., Paiboonworachart S., Pongchairerks P., Junrungrassee S., Sandhu T. Combination of etoricoxib and low-pressure pneumoperitoneum versus standard treatment for the management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2016; 23. [Epub ahead of print].
 39. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Габапентин: есть ли место антиконвульсантам в схемах лечения острой послеоперационной боли? (аналитический обзор). *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2010; 2 (IV): 5–12.
 40. Kotsovolis G., Karakoulas K., Grosomanidis V., Tziris N. Comparison between the combination of gabapentin, ketamine, lornoxicam, and local ropivacaine and each of these drugs alone for pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial. *Pain Pract.* 2015; 15 (4): 355–63.
 41. Papathanasiou T., Juul R.V., Heegaard A.M., Kreilgaard M., Lund T.M. Co-administration of morphine and gabapentin leads to dose dependent synergistic effects in a rat model of postoperative pain. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016; 82: 97–105.
 42. Gurunathan U., Rapchuk I.L., King G., Barnett A.G., Fraser J.F. The effect of pregabalin and celecoxib on the analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *J. Anesth.* 2015 29. [Epub ahead of print].
 43. Yadav G., Behera S.S., Das S.K., Jain G., Choudhury S., Raj J. Role of flupirtine as a preemptive analgesic in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J. Anaesthesiol Clin. Pharmacol.* 2015; 31 (2): 169–73.
 44. Ryu J., Koo B., Kim B., Oh A. Prospective, randomized and controlled trial on magnesium sulfate administration during laparoscopic gastrectomy: effects on surgical space conditions and recovery profiles. *Surg. Endosc.* 2016, Mar 11. [Epub ahead of print].
 45. Ефременко И.В. Послеоперационная аналгезия на основе комплексного применения неопиоидных анальгетиков и препаратов, воздействующих на N-метил-D-аспартат рецепторный комплекс. Дис. ... к. м. н. М., 2016.
 46. Choi Y., Shim J., Song J., Kim J., Yoo Y., Kwak Y. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain.* 2013; 29 (1): 9–14.
 47. Buland K., Zahoor MU, Asghar A, Khan S, Zaid AY. Efficacy of

- single dose perioperative intravenous steroid (dexamethasone) for postoperative pain relief in tonsillectomy patients. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2012; 22 (6): 349–52.
48. Chavarria-Pérez T., Cabrera-Leal C.F., Ramírez-Vargas S., Reynada J.L., Arce-Salinas C.A. Locally administered ropivacaine vs. standard analgesia for laparoscopic cholecystectomy. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2015; 53 (3): 274–8.
 49. Alper I., Ulukaya S., Yüksel G., Uyar M., Balcioglu T. Laparoscopic cholecystectomy pain: effects of the combination of incisional and intraperitoneal levobupivacaine before or after surgery. *Agri.* 2014; 26 (3): 107–12.
 50. Keir A., Rhodes L., Kayal A., Khan O.A. Does a transversus abdominis plane (TAP) local anaesthetic block improve pain control in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy? A best evidence topic. *Int. J. Surg.* 2013; 11 (9): 792–4.
 51. Basaran B., Basaran A., Kozanhan B. Analgesia and Respiratory Function after Laparoscopic Cholecystectomy in Patients receiving Ultrasound-Guided Bilateral Oblique Subcostal Transversus Abdominis Plane Block: A Randomized Double-Blind Study. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 1304–12.
 52. Navlet M.G., Garutti I., Olmedilla L., Pérez-Peña J.M., San Joaquin M.T., Martínez-Ragues G. Paravertebral ropivacaine, 0.3%, and bupivacaine, 0.25%, provide similar pain relief after thoracotomy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20: 644–7.
 53. Davies R.G., Myles P.S., Graham J.M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy: A systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Br. J. Anaesth.* 2006; 96: 418–26.
 11. Amini S., Sabzi Sarvestani A. Comparing the impact of intra-peritoneal hydrocortisone with bupivacaine on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth. Pain Med.* 2014; 4 (4): e17206.
 12. Fanelli A., Ghisi D., Pergolotti B., Martinotti M., Fanelli G., Danelli G. Pilot double-blinded study to assess efficacy and tolerability of morphine sulphate oral solution (Oramorph®) given preoperatively as add-on therapy within a multimodal postoperative pain approach in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2014; 80 (1): 66–75.
 13. Ortiz J., Chang LC, Tolpin DA, Minard CG, Scott BG, Rivers JM. Randomized, controlled trial comparing the effects of anesthesia with propofol, isoflurane, desflurane and sevoflurane on pain after laparoscopic cholecystectomy. *Braz. J. Anesthesiol.* 2014; 64 (3): 145–51.
 14. Esmat I.M., Farag H.M. Comparative study between paracetamol and two different doses of pregabalin on postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy. *Saudi J. Anaesth.*, 2015; 9 (4): 376–80.
 15. Agarwal A., Batra R.K., Chhabra A., Subramaniam R., Misra M.C. The evaluation of efficacy and safety of paravertebral block for perioperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Saudi J. Anaesth.* 2012; 6: 344–9.
 16. Barthelsson C., Sandblom G., Ljesevic-Nikolic S., Hammarqvist F. Effects of Intra-abdominally Instilled Isotonic Saline on Pain, Recovery, and Health-Related Quality-of-Life Following Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Prospective Double-Blind Controlled Study. *World. J. Surg.* 2015; 39 (6): 1413–20.
 17. Sabzi Sarvestani A., Zamiri M. Residual pneumoperitoneum volume and postlaparoscopic cholecystectomy pain. *Anesth. Pain Med.* 2014; 4 (4): e17366.
 18. Guo S., Duan G., Wang J., Chi X., Zhang L., Zhang X. Comparison of sufentanil-tramadol PCIA between laparoscopic cholecystectomy and gynecological laparoscopy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2015; 53 (2): 150–4.
 19. Reddy V.S., Brown J.D., Ku B., Gilchrist B.F., Farkas D.T. Effect of Pain Medication Choice on Emergency Room Visits for Pain after Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy. *Am. Surg.* 2015; 81 (8): 826–8.
 20. Blichfeldt-Eckhardt M.R., Ording H., Andersen C., Licht P.B., Toft P. Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain.* 2014; 155 (11): 2400–7.
 21. Gurusamy K.S., Vaughan J., Toon C.D., Davidson B.R. Pharmacological interventions for prevention or treatment of postoperative pain in people undergoing laparoscopic cholecystectomy.// Cochrane Database Syst Rev., 2014 Mar 28; 3: CD008261.
 22. Arab M., Motahhar H.S., Pazouki A., Tamannaie Z. Efficacy of Diclofenac Rectal Suppository in Patients with Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective Randomized Double Blinded Clinical Trial. *J. Minim. Invasive Surg. Sci.* 2013; 2 (4): 43–5.
 23. Kocman I., Krobot R., Premuzić J., Kocman I., Stare R., Katalinić L., Basić-Jukić N. The effect of preemptive intravenous low-dose magnesium sulfate on early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta. Clin. Croat.* 2013; 52 (3): 289–94.
 24. Bala I., Bhatia N., Mishra P., Verma G.R., Kaman L. Comparison of preoperative oral acetazolamide and intraperitoneal normal saline irrigation for reduction of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2015; 25 (4): 285–90.
 25. Yu G., Fu G., Li F., Li L., Guo F., Xue H., He K., Wang J. Efficacy on analgesia with electric stimulation of long-term retaining needle after laparoscopic cholecystectomy. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2014; 34 (2): 169–72.
 26. Kouroukli I., Zompolas V., Tsekoura V., Papazoglou I., Louizos A., Panaretou V. Comparison between lornoxicam quick-release and parecoxib for post-operative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized, placebo-controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013; 2 (4): 485–90.
 27. Ingelmo P., Bucciero M., Somaini M., Sahillioglu E., Garba-

- gnati A. Intraperitoneal nebulization of ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110 (5): 800–6.
28. Shuying L., Xiao W., Peng L., Tao Z., Ziyang L., Liang Z. Preoperative intravenous parecoxib reduces length of stay on ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Int. J. Surg.* 2014; 12 (5): 464–8.
 29. Balaban F., Yağar S., Özgök A., Koç M., Güllapoğlu H. A randomized, placebo-controlled study of pregabalin for postoperative pain intensity after laparoscopic cholecystectomy. *J. Clin. Anesth.* 2012; 24 (3): 175–8.
 30. Szentel J.A., Webb A., Weeraratne C., Campbell A., Sivakumar H., Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI[®]) monitoring: a randomized clinical trial. *Br. J. Anaesth.* 2015; 114 (4): 640–5.
 31. Lam D.M., Choi S.W., Wong S.S., Irwin M.G., Cheung C.W. Efficacy of Pregabalin in Acute Postoperative Pain Under Different Surgical Categories: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (46): e1944.
 32. Mitra S., Khandelwal P., Roberts K., Kumar S., Vadivelu N. Pain relief in laparoscopic cholecystectomy--a review of the current options. *Pain Pract.* 2012; 12 (6): 485–96.
 33. Agrawal R., Sood K.C., Agarwal B. Evaluation of Early versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Cholecystitis. *Surg. Res. Pract.* 2015: 5–7.
 34. Ovechkin A.M., Efremenko I.V. Pharmacotherapy of acute postoperative pain, based on use of NMDA-associated drugs. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2013; 3: 63–9.
 35. Gómez-Vázquez M.E., Hernández-Salazar E., Novelo-Otañez J.D., Cabrera-Pivaral C.E., Dávalos-Rodríguez I.P., Salazar-Páramo M. Effect of endovenous morphine vs. ketorolac on proinflammatory cytokines during postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Cir.* 2012; 80 (1): 56–62.
 36. Picchio M., Lucarelli P., Di Filippo A., De Angelis F., Stipa F., Spaziani E. Meta-analysis of drainage versus no drainage after laparoscopic cholecystectomy. *JSLs*. 2014; 18 (4). pii: e2014.00242. doi: 10.4293/JSLs.2014.00242.
 37. Lucarelli P., Picchio M., Martellucci J., De Angelis F., di Filippo A., Stipa F., Spaziani E. Drain After Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Calculous Cholecystitis. A Pilot Randomized Study. *Indian J. Surg.* 2015; 77 (Suppl 2): 288–92.
 38. Ko-Iam W., Paiboonworachit S., Pongchairerks P., Junrungsee S., Sandhu T. Combination of etoricoxib and low-pressure pneumoperitoneum versus standard treatment for the management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2016; Feb 23. [Epub ahead of print].
 39. Ovechkin A.M., Efremenko I.V. Is there a place for anticonvulsant treatment for acute postoperative pain? Analytical overview. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, 2010; 4 (2): 5–12. (in Russian)
 40. Kotsovolis G., Karakoulas K., Grosomanidis V., Tziris N. Comparison between the combination of gabapentin, ketamine, lornoxicam, and local ropivacaine and each of these drugs alone for pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial. *Pain Pract.* 2015; 15 (4): 355–63.
 41. Papathanasiou T., Juul R.V., Heegaard A.M., Kreilgaard M., Lund T.M. Co-administration of morphine and gabapentin leads to dose dependent synergistic effects in a rat model of postoperative pain. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016; 82: 97–105.
 42. Gurunathan U., Rapchuk I.L., King G., Barnett A.G., Fraser J.F. The effect of pregabalin and celecoxib on the analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *J. Anesth.* 2015 Sep 29. [Epub ahead of print].
 43. Yadav G., Behera S.S., Das S.K., Jain G., Choupoo S., Raj J. Role of flupirtine as a preemptive analgesic in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J. Anaesthesiol Clin. Pharmacol.* 2015; 31 (2): 169–73.
 44. Ryu J., Koo B., Kim B., Oh A. Prospective, randomized and controlled trial on magnesium sulfate administration during laparoscopic gastrectomy: effects on surgical space conditions and recovery profiles. *Surg. Endosc.* 2016; Mar 11. [Epub ahead of print].
 45. Efremenko I.V. *Postoperative analgesia with combined use of opioid analgesics and drugs that act on N-methyl-D-aspartate receptor complex*. MD diss., Moscow; 2016. (in Russian)
 46. Choi Y., Shim J., Song J., Kim J., Yoo Y., Kwak Y. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain.* 2013; 29 (1): 9–14.
 47. Buland K., Zahoor MU, Asghar A., Khan S., Zaid AY. Efficacy of single dose perioperative intravenous steroid (dexamethasone) for postoperative pain relief in tonsillectomy patients. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2012; 22 (6): 349–52.
 48. Chavarria-Pérez T., Cabrera-Leal C.F., Ramírez-Vargas S., Reynada J.L., Arce-Salinas C.A. Locally administered ropivacaine vs. standard analgesia for laparoscopic cholecystectomy. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2015; 53 (3): 274–8.
 49. Alper I., Ulukaya S., Yüksel G., Uyar M., Balçioğlu T. Laparoscopic cholecystectomy pain: effects of the combination of incisional and intraperitoneal levobupivacaine before or after surgery. *Agri.* 2014; 26 (3): 107–12.
 50. Keir A., Rhodes L., Kayal A., Khan O.A. Does a transversus abdominis plane (TAP) local anaesthetic block improve pain control in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy? A best evidence topic. *Int. J. Surg.* 2013; 11 (9): 792–4.
 51. Basaran B., Basaran A., Kozanhan B. Analgesia and Respiratory Function after Laparoscopic Cholecystectomy in Patients receiving Ultrasound-Guided Bilateral Oblique Subcostal Transversus Abdominis Plane Block: A Randomized Double-Blind Study. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 1304–12.
 52. Navlet M.G., Garutti I., Olmedilla L., Pérez-Peña J.M., San Joaquin M.T., Martinez-Ragues G. Paravertebral ropivacaine, 0.3%, and bupivacaine, 0.25%, provide similar pain relief after thoracotomy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20: 644–7.
 53. Davies R.G., Myles P.S., Graham J.M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br. J. Anaesth.* 2006; 96: 418–26.

Поступила 20.05.2016

Принята к печати 15.06.2016