

# Pooperacinis skausmo malšinimas deksametazonu po laparoskopinių gaubtinės žarnos operacijų

Postoperative reduction pain with dexamethasone after laparoscopic colon surgery

Renatas Tikuišis<sup>1,2</sup>, Povilas Miliauskas<sup>1</sup>, Narimantas Evaldas Samalavičius<sup>1,3</sup>, Aleksas Žurauskas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Chirurgijos klinika, Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius

<sup>2</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Anesteziologijos ir Reanimatologijos klinika, Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius

<sup>3</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, Santariškių g. 2,

LT-08661 Vilnius

El. paštas: renatas.tikuisis@gmail.com

<sup>1</sup>Vilnius University, Institute of Oncology, Santariškių Str. 1, LT-08660 Vilnius, Lithuania

<sup>2</sup>Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, Šiltnamių Str. 29, LT-04130

Vilnius, Lithuania

<sup>3</sup>Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Internal Diseases, Family Medicine and Oncology, Santariškių Str. 2,

LT-08661 Vilnius, Lithuania

E-mail: renatas.tikuisis@gmail.com

---

## Įvadas / tikslas

Deksametazonas pasižymi pykinimą slopinančiomis ir skausmą malšinančiomis savybėmis atliekant įvairias operacijas. Optimali deksametazono dozė, malšinanti skausmą po laparoskopinių operacijų, tiksliai nežinoma. Šio darbo tikslas – nustatyti skausmą malšinančią deksametazono dozę po laparoskopinių gaubtinės žarnos operacijų.

## Ligoniai ir metodai

Į tyrimą buvo įtraukta 60 ligonių, kuriems atliktos laparoskopinės gaubtinės žarnos operacijos. Atsitiktinės atrankos būdu jie suskirstyti į keturias grupes, atsižvelgiant į deksametazono dozę: D0 grupę sudarė kontrolinės grupės pacientai, kuriems nebuvo skirta deksametazono, D4, D8, ir D12 – tiriamųjų grupių pacientai, kuriems buvo sušvirkšta atitinkamai 4 mg, 8 mg, ir 12 mg deksametazono tirpalo į veną anestezijos indukcijos metu. Visų grupių pacientams buvo taikyta tokia pati bendroji nejautra. Pirmas 24 val. po operacijos skausmo intensyvumą vertinome pagal vizualinę analoginę skalę ir suvartotą analgetikų kiekį.

## Rezultatai

Pirmą parą po operacijos suvartota ketolgano, paracetamolio ir tramadolio dozė buvo mažesnė D8 ir D12 grupių pacientų, palyginti su D0 ir D4 grupių pacientais. Analgetikų suvartojimas D0 ir D4 grupių pacientų buvo vienodas. Pavartojus didesnę deksametazono dozę D12 grupės pacientams negu D8 grupės pacientams, didesnio skausmo malšinamojo poveikio nenustatyta.

## Išvada

Deksametazono 8 mg dozė anestezijos indukcijos metu malšina pooperacinį skausmą ir sumažina analgetikų poreikį pirmą parą po laparoskopinių gaubtinės žarnos operacijų.

**Reikšminiai žodžiai:** pooperacinis skausmo malšinimas, deksametazonas, laparoskopinės operacijos

## Background / Objective

Dexamethasone has antiemetic and analgesic effects in various types of surgery. The optimal doses of dexamethasone in the management of pain after laparoscopic surgery are not well defined. The purpose of this study was to evaluate the dose-dependent analgesic effects of dexamethasone after laparoscopic colon surgery.

## Patients and methods

Sixty patients after laparoscopic colon surgery were included in the study. The patients were randomized to receive saline (group D0), dexamethasone 4 mg (group D4), 8 mg (group D8) and 12 mg (group D12) intravenously during the induction of anesthesia. The same anesthetic technique was used to all these patients. The visual analog scale score for pain and the amounts of the analgesics were recoded 24 h after surgery.

## Results

The total doses of ketolgan, paracetamol and tramadol in the first 24 hours postoperatively were smaller in the D8 and D12 groups than in the D0 and D4 groups ( $p < 0.05$ ). No difference in analgesic requirement was found between the D0 and D4 groups. No increase in the analgesic effectiveness or reduction of opioid use could be demonstrated in the D8 and D12 groups.

## Conclusion

Intravenous dexamethasone (8 mg) during anesthesia induction is effective in reducing analgesic requirement during the first postoperative day after laparoscopic colon surgery.

**Key words:** postoperative analgesia, dexamethasone, laparoscopic colectomy

## Įvadas

Rezultatai, parodantys laparoskopinių operacijų pranašumus ir saugumą, palyginti su atviromis pilvo ertmės operacijomis, skatina vis plačiau taikyti laparoskopinę operavimo metodiką storosios žarnos chirurgijoje – tiek esant nepiktybinei patologijai, tiek sergant vėžiu. Tačiau ir laparoskopškai operuojant yra pažeidžiamas audinių vientisumas. Tai lemia aktyvių mediatorių atsipalaidavimą ir uždegimo reakcijos aktyvumą [1, 2], kuris pasireiškia ūmiu pooperaciniu skausmu [3].

Yra žinoma, kad kortikosteroidai slopina neuroendokrininį stresą ir uždegimo reakciją [4]. Gliukokortikoidų poveikis pacientams, kuriems taikytas operacinis gydymas, pasižymi įvairiomis naudingomis savybėmis. Nustatyta, jog kortikosteroidai slopina pykinimą ir uždegimą, pasižymi priešalerginėmis ir skausmo malšinamosiomis savybėmis [5]. Kortikosteroidai, kaip pagalbiniai vaistai pooperaciniam skausmui malšinti, pastarąjį dešimtmetį vis plačiau naudojami ir chirurgijoje [6–8]. Dažniausiai skiriamas deksametazonas, nes nustatytas šio vaisto efektyvumas slopinant pooperacinį pykinimą ir vėmimą [9].

Plačiai diskutuojama, kokia galėtų būti optimali skausmo malšinamoji deksametazono dozė. Pykinimui ir vėmimui slopinti užtenka 4 mg šio vaisto. Atliktų tyrimų duomenimis, skausmo malšinamajam poveikiui pasiekti deksametazono dozė svyruoja nuo 8 mg iki 40 mg [6, 8]. Nėra aišku, kokia optimali šio vaisto dozė atliekant laparoskopines gaubtinės žarnos (toliau LGŽ) operacijas.

Darbo tikslas – įvertinti mažiausią efektyvią deksametazono skausmą malšinamąją dozę, atliekant laparoskopines gaubtinės žarnos operacijas.

## Ligoniai ir metodai

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto Onkologijos institute. Buvo atrinkta 60 pacientų, kuriems atliktos LGŽ operacijos. Jie operuoti Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Chirurgijos centre 2009–2011 metais. Laparoskopinės operacijos buvo atliktos ranka asistuojamu būdu. Tai keturių grupių, nuo deksametazono dozės priklausomų metodų, lyginamasis darbas. Į tyrimą neįtraukti pacientai, sergantys cukriniu diabetu, turėję skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opų, turėję kraujavimo iš virškinamojo trakto atvejų.

Atsitiktinės atrankos būdu pacientai buvo suskirstyti į keturias grupes. Į kiekvieną grupę buvo atrinkta po 15 pacientų. Į D0 grupę buvo įtraukti pacientai, kuriems anestezijos indukcijos metu į veną buvo sušvirkšta fiziologinio tirpalo, D4 grupę – 4 mg, D8 grupę – 8 mg ir D12 grupę – 12 mg deksametazono tirpalo. Grupės buvo tapačios pagal anestezijos būdą, operacijos dydį, pacientų fizinę būklę, kūno masės indeksą (KMI), amžių ir Amerikos anesteziologų draugijos (toliau ASA) priimtą fizinės būklės klasifikaciją (1 lentelė).

Po operacijos skausmo intensyvumą vertinome pagal vizualinę analoginę skausmo skalę (VAS): 0 balų – skausmo nėra, 1, 2, 3 balai – silpnas skausmas, 4–5 balai – vidutinis skausmas, 6, 7, 8 balai – stiprus skausmas, 9–10 balų – nepakeliamas skausmas. Skausmo intensyvumas buvo vertinamas praėjus 2, 6, 12 ir 24 val. po operacijos – tiek ramybės metu, tiek judant. Pirmą parą buvo skaičiuojamas suvartotas skausmą malšinančių vaistų kiekis.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programines įrangos paketą „SPSS-13“. Pateiktos rezultatų

**1 lentelė.** Pacientų pasiskirstymas pagal grupes

Požymiai	D0 grupė	D4 grupė	D8 grupė	D12 grupė	p reikšmė D0-D4	p reikšmė D4-D8	p reikšmė D8-D12
Lytis (vyrai / moterys)	8 / 7	9 / 6	7 / 8	8 / 7	SN*	SN	SN
Amžius (metai)	61	62	62	63	SN	SN	SN
KMI	27,2	28,1	27,7	26,8	SN	SN	SN
ASA II (pacientai)	9	10	10	10	SN	SN	SN
ASA III (pacientai)	6	5	5	5	SN	SN	SN

SN\* – statistškai nereikšmingas skirtumas

Visų keturių grupių pacientams buvo taikoma bendroji nejautra tokia pačia metodika. Premedikacijai vartojome po 1 mkg/kg fentanilio, indukcijai – 3 mg/kg propofolio, neuroraumeninė blokada buvo atliekama rokuronijumi po 0,5 mg/kg. Po intubacijos pacientai buvo ventiliuojami deguonies, oro ir sevoflurano mišiniu. Raumenų relaksacijai palaikyti taikyta rokuronijaus infuzija į veną 0,6 mg/kg/val. greičiu. Skausmui malšinti operacijos metu į veną buvo švirkščiamas narkotinio analgetiko fentanilio. Pradinė fentanilio dozė buvo 8 mkg/kg. Paskui fentanilis buvo dozuojamas automatinu švirkštu 100 mkg/val. greičiu. Po operacijos, tęsiant dirbtinę plaučių ventiliaciją, pacientai iki visiško prabudimo ir ekstubacijos buvo pervežti į poanestezinę stebėjimo palatą. Pooperacinis gydymas buvo tęsiamas Chirurgijos skyriuje. Pooperaciniam skausmui malšinti į veną buvo leidžiama nesteroidinio analgetiko ketolgano po 30 mg iki trijų kartų per parą ir opioido tramadolio po 100 mg iki dviejų kartų per parą, o į tiesiąją žarną buvo įkišama paracetamolio žvakutė po 500 mg iki trijų kartų per parą, atsižvelgiant į paciento skundus dėl skausmo.

vidutinės reikšmės ir standartiniai nuokrypiai. Pacientų duomenys analizuoti naudojant Studento t-testą nepriklausomoms imtims. Skirtumą tarp grupių vertinome kaip statistškai reikšmingą, kai  $p < 0,05$ .

## Rezultatai

Visos keturios grupės pagal demografinius duomenis ir atliktas operacijas buvo panašios ir statistškai reikšmingai nesiskyrė (1 lentelė). Visiems 60 pacientų anestezijos metodika ir stebėjimas buvo identiški. Laparoskopinės kolorektalinės operacijos atliktos ranka asistuojamu būdu.

Skausmo malšinimas po operacijos buvo iš karto pradedamas pervežus ligonius į poanestezinę stebėjimo palatą ir tęsiamas Chirurgijos skyriuje. Pooperaciniam skausmui malšinti į veną buvo švirkščiamas nesteroidinio uždegimą slopinančio analgetiko ketolgano po 30 mg iki trijų kartų per parą, į tiesiąją žarną buvo įkišamos paracetamolio žvakutės po 500 mg iki trijų kartų per parą ir į veną švirkščiamas tramadolio po 100 mg iki dviejų kartų per parą atsižvelgiant į paciento skundus į skausmą. Skausmo malšinamasis poveikis buvo vertina-

**2 lentelė.** Analgetikų suvartojimas per pirmąsias 24 val. po operacijos

Analgetikai	D0 grupė	D4 grupė	D8 grupė	D12 grupė	p reikšmė D0-D4	p reikšmė D4-D8	p reikšmė D8-D12
Ketolganas (vid ± SD)	80 ± 15	76 ± 15	40 ± 17	37 ± 16	SN*	< 0,05	SN
Paracetamolis (vid ± SD)	1022 ± 412	1000 ± 477	739 ± 255	761 ± 255	SN	< 0,05	SN
Tramadolis (vid ± SD)	174 ± 45	157 ± 51	126 ± 45	122 ± 42	SN	< 0,05	SN

p<0,05 statistiškai reikšmingas skirtumas

SN\* – statistiškai nereikšmingas skirtumas

mas pagal analgetikų suvartojimą per pirmąsias 24 val. po operacijos (2 lentelė).

Skausmo malšinimo efektyvumas buvo vertinamas ligoniui esant ramybės būsenos ir judant, praėjus 2, 6, 12 ir 24 val. po ekstubacijos. Skausmo intensyvumas ramybės metu parodytas 4 lentelėje. Ramybės būsenos ir judant pirmąsias 12 valandų labiau skaudėjo D0 ir D4 grupių pacientams negu D8 ir D12 grupių. Skausmo intensyvumas D8 ir D12 grupių pacientams buvo nedidelis ir pagal VAS priskiriamas prie silpno skausmo. Vertinant balais gautas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp D0, D4 grupių pacientų ir D8 ir D12 grupių pacientų.

Įdomu pažymėti, kad didesnės deksametazono dozės D12 grupės ligoniams skausmo malšinimo efektyvumo nepadidino (3, 4 lentelės). Praėjus 24 val. po operacijos skausmo intensyvumas visose keturiose grupėse buvo panašus ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

### Diskusijos

Gliukokortikoidų sisteminis poveikis stresui, kartu ir operaciniam, yra gerai žinomas. Gliukokortikoidai mažina prostaglandino sintezę, slopina fermento fosfolipazės gamybą. Uždegimo slopinamasis poveikis pasireiškia blokuojant audinių nekrozės faktorių, interleukinus 1,

**3 lentelė.** Skausmo intensyvumas ramybės metu (balais pagal VAS)

Laikas po ekstubacijos	D0 grupė	D4 grupė	D8 grupė	D12 grupė	p reikšmė D0-D4	p reikšmė D4-D8	p reikšmė D8-D12
2 val.	3,9 ± 1,4	3,8 ± 1,6	3,0 ± 0,9	2,9 ± 1,3	SN*	< 0,05	SN
6 val.	3,9 ± 0,5	4,0 ± 0,6	3,4 ± 0,8	3,3 ± 1,1	SN	< 0,05	SN
12 val.	3,8 ± 1,0	3,9 ± 1,4	3,1 ± 1,2	3,0 ± 1,0	SN	< 0,05	SN
24 val.	3,2 ± 0,5	2,9 ± 1,4	2,8 ± 1,0	2,7 ± 1,1	SN	SN	SN

p< 0,05 statistiškai reikšmingas skirtumas

SN\* – statistiškai nereikšmingas skirtumas

**4 lentelė.** Skausmo intensyvumas pacientui judant (balais pagal VAS)

Laikas po ekstubacijos	D0 grupė	D4 grupė	D8 grupė	D12 grupė	p reikšmė D0-D4	p reikšmė D4-D8	p reikšmė D8-D12
2 val.	5,5 ± 0,8	5,3 ± 1,6	4,4 ± 1,3	4,3 ± 1,3	SN*	< 0,05	SN
6 val.	5,2 ± 1,6	5,1 ± 1,1	4,3 ± 0,7	4,3 ± 0,8	SN	< 0,05	SN
12 val.	5,0 ± 1,5	4,8 ± 0,7	4,1 ± 1,1	3,9 ± 0,9	SN	< 0,05	SN
24 val.	4,4 ± 1,2	4,2 ± 1,7	4,0 ± 1,3	3,9 ± 1,1	SN	SN	SN

p< 0,05 statistiškai reikšmingas skirtumas

SN\* – statistiškai nereikšmingas skirtumas

6 ir 8, C reaktyvų baltymą ir leukocitų receptorius [10, 11]. Daugelyje tyrimų vertinamas steroidų efektyvumas kompleksiskai malšinant pooperacinį skausmą. Daug dėmesio skiriama deksametazono dozei. Įrodyta, kad dozės, viršijančios 0,2 mg/kg, didesnio skausmo malšinamojo poveikio neturi. Kita vertus, 4 mg deksametazono dozė, plačiai vartojama pooperaciniam pykinimui ir vėmimui slopinti, dažniausia esti nepakankama skausmui malšinti [12].

Tyrimai įrodė, kad vienkartinė deksametazono dozė yra saugi [19, 9]. Ištyrus 1900 pacientų nustatyta, kad netgi didelės metilprednizolono dozės (30 mg/kg) neturi nepageidaujamo poveikio [20]. Didelį susirūpinimą kelia infekcinės pooperacinės komplikacijos dėl kortikosteroidų vartojimo. De Oliveiros ir kt. pateiktoje metaanalizėje parodoma, kad vienkartinė deksametazono dozė nepadidina operacinių infekcinių komplikacijų skaičiaus [12].

Mūsų tyrimas taip pat įrodė, kad skausmo malšinamasis deksametazono poveikis yra priklausomas nuo dozės. Sušvirkšti 4 mg deksametazono buvo neveiksmingi. Daugelio autorių duomenimis, 4 mg deksametazono dozė yra pakankama pykinimo profilaktikai ir nepakankama pooperaciniam skausmui malšinti [12]. Skausmo malšinamasis poveikis buvo fiksuojamas sušvirkštus 8 mg ir 12 mg deksametazono dozę. Mūsų tyrimo rezul-

tatai parodė, kad deksametazono 8 mg ir 12 mg dozės skausmo malšinamasis poveikis nesiskyrė. Panašius rezultatus pateikia ir kiti tyrėjai [14].

Panašiai kaip ir mes, Hval ir kt. nustatė, kad deksametazono 10 mg dozė kartu su kitais skausmą slopinančiais vaistais pailgina šį poveikį po krūties operacijų [7]. Pagrindinis mūsų darbo tikslas buvo nustatyti optimalią kortikosteroidų dozę, turinčią skausmo malšinamąjį poveikį po laparoskopinių operacijų. Daugelio eksperimentinių tyrimų duomenimis, deksametazono veikimas, palyginti su kitais gliukokortikoidais, yra greitesnis ir efektyvesnis [15, 16]. Keliuose studijose tirtas skausmo malšinamasis 125 mg metilprednizolono poveikis atitiko 20–25 mg deksametazono dozės poveikį [14, 17, 18]. Tai leidžia manyti, kad ir didesnės kaip mūsų tyrime vartotos maksimalios 12 mg deksametazono dozės turi tokį poveikį. Tačiau dalis tyrimų įrodo, kad optimalios deksametazono dozės yra nuo 0,11 iki 0,2 mg/kg [12]. Tai patvirtina ir mūsų atlikto tyrimo duomenys.

## Išvada

Deksametazono 8 mg dozė anestezijos indukcijos metu malšina pooperacinį skausmą ir sumažina analgetikų poreikį pirmąsias 12 valandų po laparoskopinių gaubtinės žarnos operacijų.

## LITERATŪRA

1. Udelsman R, Holbrook NJ: Endocrine and molecular responses to surgical stress. *Curr Probl Surg* 1994; 31: 653–720.
2. Kohl BA, Deutschman CS: The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 325–32.
3. Zhang JM, An J: Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45: 27–37.
4. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU: How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55–89.
5. Rhen T, Cidlowski JA: Antiinflammatory actions of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711–23.
6. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J: Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238: 651–60.
7. Hval K, Thagaard KS, Schlichting E, Raeder J: The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added

to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. *Anesth Analg* 2007; 105: 481–6.

8. Kardash KJ, Sarrazin F, Tessler MJ, Velly AM: Single-dose dexamethasone reduces dynamic pain after total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2008; 106: 1253–7.

9. Henzi I, Walder B, Tramer M: Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systemic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 186–94.

10. Holte K, Kehlet H: Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 694–712.

11. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 61–98.

12. De Oliveira Jr GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ: Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011; 115: 575–88.

13. Coloma M, Duffy LL, White PF, Tongier WK, Huber PJ Jr. Dexamethasone facilitates discharge after out-patient anorectal surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 85–8.
14. Romundstad L, Breivik H, Roald H, Skolleborg K, Haugen T, Narum J, Stubhaug A. Methylprednisolone reduces pain, emesis, and fatigue after breast augmentation surgery: a single dose, randomized, parallel-group study with methylprednisolone 125 mg, parecoxib 40 mg, and placebo. *Anesth Analg* 2006; 102: 418–25.
15. Song IH, Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effect to provide the basis for new drug developments. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 246: 142–6.
16. Norman AW, Mizwicki MT, Norman DPG. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 27–41.
17. Romundstad L, Breivik H, Roald H, Skolleborg K, Romundstad PR, Stubhaug A. Chronic pain and sensory changes after augmentation mammoplasty: long term effects of preincisional administration of methylprednisolone. *Pain* 2006; 124: 92–9.
18. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N. A factorial trial to study six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441–51.
19. Stubhaug A, Romundstad L, Kaasa T, Breivik H. Methylprednisolone and ketorolac rapidly reduce hyperalgesia around a skin burn injury and increase pressure pain thresholds. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 1138–46.
20. Sauerland S, Nagelschmidt M, Nallmann P, Neugebauer EA. Risks and benefits of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients: a systematic review. *Drug Saf* 2000; 23: 449–61.