

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

Igors Ivanovs

Promocijas darbs

**Jaunas lokālās un sistēmiskās terapijas metodes
žultsceļu ķirurģijā**

Doktora grāda iegūšanai medicīnā

Apakšnozare: ķirurģija

Darba zinātniskais vadītājs
prof. *Dr. habil. med.* Māris Mihelsons

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē, Ķirurģijas katedrā laikā no 2011. gada līdz 2014. gadam.



Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā «Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē»

Darbs sastāv no ievada, 4 nodaļām, secinājumiem, literatūras saraksta, publikāciju, konferenču saraksta un pielikumiem.

Darba forma: disertācija medicīnas nozarē, ķirurģijas apakšnozarē

Darba zinātniskais vadītājs: prof. *Dr. habil. med.* Māris Mihelsons

Recenzenti:

Prof. Dainis Krieviņš, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte

Prof. Genadijs Trofimovičs, Rīgas Stradiņa Universitātes Ķirurģijas katedra

Prof. Gintautas Brimas, Viļņas Universitāte, Santarišķu klīnika

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 5. decembrī plkst. 14.00 Latvijas Universitātes Medicīnas nozares promocijas padomes atklātā sēdē

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

LU Medicīnas nozares

promocijas padomes priekšsēdētājs prof. *Dr. med.* Valdis Pirāgs / /

(paraksts)

promocijas padomes sekretārs Kristīne Saleniece / /

(paraksts)

© Latvijas Universitāte, 2014

© Igors Ivanovs, 2014

Saturs

Saīsinājumi.....	5
Ievads.....	6
1. Literatūras apskats.....	11
1.1. Žultsceļu ķirurģija.....	11
1.1.1. Laparoskopiskās holecistektomijas indikācijas.....	11
1.1.2. Žultsceļu un žultspūšļa anatomija.....	12
1.1.3. Laparoskopiskās holecistektomijas tehniskie aspekti.....	13
1.1.4. Laparoskopiskās holecistektomijas problēmas un komplikācijas.....	13
1.2. Pēcoperācijas sāpju un stresa patofizioloģija.....	14
1.2.1. Neuroendokrīnā atbildes reakcija uz operācijas traumu.....	14
1.2.2. Imūnās sistēmas atbildes reakcija uz operācijas traumu.....	16
1.2.3. Mijiedarbība starp imūnās sistēmas un neuroendokrīno atbildes reakciju.....	17
1.2.4. Pēcoperācijas sāpes.....	19
1.3. Pēcoperācijas analgēzija.....	20
1.3.1. Opioīdi pēcoperācijas periodā.....	20
1.3.2. Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi pēcoperācijas periodā.....	21
1.3.3. Lokālās anestēzijas līdzekļi pēcoperācijas periodā.....	22
1.3.3.1. Bupivakaīns.....	23
1.3.3.2. Lidokaīns.....	24
1.3.3.3. Bupivakaīna un lidokaīna kombinācija.....	24
1.3.4. Lokālās anestēzijas veidi.....	25
1.3.4.1. Virsmas anestēzija.....	25
1.3.4.2. Infiltrācijas anestēzija.....	25
1.3.4.3. Reģionāls nervu bloks.....	26
1.3.4.4. Epidurālā anestēzija.....	26
1.3.4.5. Spinālā anestēzija.....	27
1.3.5. Lokālās anestēzijas līdzekļi un pēcoperācijas vemšana.....	27
1.3.6. Intraperitoneālā lokālā anestēzija.....	29
1.3.7. Multimodālā analgēzija.....	30
2. Materiāli un metodes.....	31
3. Rezultāti.....	37
3.1. Pacientu grupu raksturojums.....	37
3.1.1. Pacientu grupu salīdzinājums pēc demogrāfiskiem rādītājiem.....	37
3.1.2. Pacientu grupu salīdzinājums pēc pirmsoperācijas rādītājiem.....	38
3.2. Pēcoperācijas rādītāji.....	39
3.2.1. Pēcoperācijas stresa novērtējums.....	39
3.2.2. Pēcoperācijas sāpju intensitāte pēc vizuāli analogās skalas.....	41
3.2.3. Pēcoperācijas sāpju intensitāte pēc kopējā sāpju indeksa.....	43
3.2.4. Pēcoperācijas gultasdienas.....	45
3.2.5. Vidējais operācijas laiks.....	45
3.2.6. Opioīdu lietošana pēcoperācijas periodā.....	46
3.2.7. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana pēcoperācijas periodā.....	47
3.2.8. Leikocītu dinamika pēcoperācijas periodā.....	47
3.2.9. Glikozes dinamika pēcoperācijas periodā.....	48

3.2.10. C-reatīvā proteīna dinamika pēcoperācijas periodā	49
3.2.11. ALAT dinamika pēcoperācijas periodā	50
3.2.12. ASAT dinamika pēcoperācijas periodā	51
3.2.13. Slikta dūša, vemšana pēcoperācijas periodā	52
3.3. Operācijas tehnika un intraoperatīvo komplikāciju skaits	53
4. Diskusija	54
4.1. Pacientu grupu raksturojums	54
4.2. Pēcoperācijas stresa reakcija	54
4.3. Pēcoperācijas sāpes	56
4.4. Pēcoperācijas analgēzija	57
4.5. Intraperitoneālā lokālā anestēzija un operācijas tehnika	59
4.6. Pēcoperācijas iekaisuma reakcija.....	61
4.7. Hospitalizācijas ilgums	63
4.8. Pēcoperācijas vemšana un slikta dūša.....	63
Secinājumi	65
Literatūra.....	66
Publikācijas un patenti.....	79
Konferences, tēzes.....	80
Pielikumi.....	81

Saīsinājumi

ACTH	– kortikotropīns – (<i>adrenocorticotrophic hormone</i>)
ALAT	– alanīnaminotransferāze
ASAT	– aspartātaminotransferāze
CNS	– centrālā nervu sistēma
COX	– ciklooksigenāze
CR	– elpošanas sistēmas izplešamība
CRH	– kortikotropīnu atbrīvojošais hormons
CRP	– C-reaktīvais proteīns
DNS	– dezoksiribonukleīnskābe
EKG	– elektrokardiogrāfija
FSH	– folitropīns – (<i>follicle-stimulating hormone</i>)
GH	– somatotropīns (<i>growth hormone</i>)
HHA	– hipotalāma-hipofizārais-adrenālais ceļš
IL-1	– interleikīns-1
IL-6	– interleikīns-6
IQR	– starpkvartīļu izkliede
KSI	– kopējais sāpju indekss
LA	– lokālā anestēzija
LH	– lutropīns (<i>luteinising hormone</i>)
NK	– naturālie killeri
NS	– nav statistiski ticamas atšķirības (<i>not significant</i>)
NSPL	– nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi
OIH	– opioīdu inducēta hiperalgēzija
PEEP	– pozitīvs izelpas beigu spiediens
PIP	– maksimāls ieelpas spiediens
PONV	– slikta dūša un vemšana pēc operācijas (<i>postoperative nausea and vomiting</i>)
PRL	– prolaktīns
RAW	– pretestība
RH	– atbrīvojošie hormoni (<i>releasing hormones</i>)
SAM	– simpato-adrenālais-medulārais ceļš
SD	– standarta novirze (<i>standard deviation</i>)
SI	– sāpju indekss
SIS	– sāpju intensitātes skala
T3	– trijodtironīns
T4	– tiroksīns
TNF	– tumora nekrozes faktors
TSH	– tireotropīns (<i>thyroid-stimulating hormone</i>)
VAS	– vizuāli analogā sāpju skala

Ievads

Zinātniskā darba aktualitāte

Žultsakmeņu slimība ir viena no biežākajām gremošanas trakta slimībām un visbiežāk sastopamā žultsceļu saslimšana. Pēc autopsijas datiem, žultsakmeņi sastopami 11–36% cilvēku (Nakeeb *et al.*, 2002; Brunicardi, 2010).

Žultsakmeņu slimība dzīves laikā var noritēt asimptomātiski, bet daudziem pacientiem attīstās simptomi – sāpes, slikta dūša, vemšana, diskomforta sajūta labajā parībā, smaguma sajūta vēderā u. c. Simptomātiska žultsakmeņu slimība var progresēt un novest pie dažādām smagākām problēmām, tādām kā akūts kalkulozs holecistīts, holedoholitiāze, holangīts, žultsakmeņu pankreatīts u. c. (Brasca *et al.*, 2002).

Pacientiem ar simptomātisku žultsakmeņu slimību izvēles ārstēšanas metode ir holecistektomija (Della Corte *et al.*, 2008). Holecistektomija ir viena no visbiežākajām abdominālajām operācijām. Eksistē vairākas holecistektomijas metodes. Biežāk lietotās metodes ir vaļēja holecistektomija un laparoskopiska holecistektomija (Weber, 2003). Laparoskopiska holecistektomija ir minimāli invazīva operācijas metode ar minimālām pēcooperācijas rētām un īsāku hospitalizācijas laiku pēc operācijas. Mūsdienās laparoskopiska holecistektomija ir izvēles ārstēšanas metode žultsakmeņu slimības gadījumā (Brunicardi, 2010; Gardovskis, 2013).

Pacientiem, kuriem veikta laparoskopiska holecistektomija, pēcooperācijas periodā var rasties vairāki sarežģījumi, kas pagarina ārstēšanu, palielina morbiditāti un ārstēšanas izmaksas.

Galvenās problēmas pēcooperācijas periodā ir pēcooperācijas stress un sāpes, kas attīstās kā organisma atbildes reakcija uz operācijas traumu (Glantzounis *et al.*, 2001). Sāpes padziļina pēcooperācijas stresu. Stresa rezultātā attīstās sistēmiska organisma reakcija, kura izraisa multiplas izmaiņas: endokrīnas, imunoloģiskas un hematoloģiskas (Desborough, 2000). Pēcooperācijas periodā notiek simpātiskās sistēmas aktivācija, mainās hormonu līmenis, izmainās imūnā atbilde, palielinās C-

reaktīvā proteīna līmenis, attīstās neitrofilija, mainās bioķīmiskie rādītāji asinīs (Glantzounis *et al.*, 2005; Nilsson, 2009).

Pēcoperācijas stresu aktivē aferentu neironu impulsi, kas iet no ķirurģiskās iejaukšanās vietas caur muguras smadzenēm uz iegarenajām smadzenēm. Tie aktivē hipotalāmu, izraisot sistēmisku hormonālo kaskādes reakciju organismā (Hobson *et al.*, 2003; Nilsson, 2005). Kaut arī laparoskopiskas operācijas salīdzinājumā ar vaļējām operācijām samazina audu bojājumu, stresa atbildes reakcija praktiski neizmainās, jo to aktivē operētā orgāna viscerālo nervu aferentie impulsi (Mayer *et al.*, 1994; Rorarius *et al.*, 2001).

Viens no veidiem, kā samazināt pēcoperācijas stresu, ir lokālās anestēzijas lietošana. Lokālā anestēzija bloķē aferentos nervu impulsus no operācijas lauka, mazinot centrālās nervu sistēmas un hipotalāma aktivāciju (Wesselmann, 2001; Kang *et al.*, 2010). Lokālā anestēzija arī palīdz samazināt sāpes pēcoperācijas periodā, būtiski uzlabot pēcoperācijas perioda gaitu un samazināt morbiditāti. Zināms, ka operācijām ar lokālo anestēziju ir mazāk pēcoperācijas komplikāciju (Nimmo, 2004; Fowler *et al.*, 2008). Lokālo anestēziju lieto arī kā papildu komponentu vispārējā narkozē, piem., *Transversus abdomini plane* bloks, intraperitoneāla anestēzija. (Golubovic *et al.*, 2009; Conaghan *et al.*, 2010). Literatūras dati par intraperitoneālās anestēzijas efektivitāti ir diskutabli. Intraperitoneālās anestēzijas efekts ir atkarīgs no vairākiem faktoriem: no anestēzijas līdzekļa ievadīšanas vietas, anestēzijas līdzekļa veida, koncentrācijas, ievadīšanas laika un metodes (Boddy *et al.*, 2006; Alkhamesi *et al.*, 2007). Pētījumi rāda, ka preventīvais LA aferentais bloks var modificēt stresa atbildes reakciju, pirms nocieptīvie stimuli ir sasnieguši smadzenes (Calvo-Soto *et al.*, 2012). Vairāki pētījumi liecina, ka intraperitoneālās anestēzijas kombinācija ar vispārējo anestēziju ļauj būtiski samazināt arī sliktu dūšu un vemšanu pēc operācijas (PONV). Tā pēc laparoskopiskām holecistektomijām intraperitoneāla bupivakaīna ievadīšana samazināja PONV no 97 līdz 16% (Golubovic *et al.*, 2009).

Mūsdienās laparoskopiskas holecistektomijas visbiežāk veic dienas stacionārā. Dienas stacionārā īpaši svarīgi ir samazināt gultasdienu skaitu, panākt pacienta ātrāku izrakstīšanu no slimnīcas, uzlabot komforta sajūtu un paaugstināt dzīves kvalitāti. Pēcoperācijas periodā galvenais pacienta sliktas pašsajūtas iemesls ir sāpes. Tas noved pie pacienta imobilizācijas – pacients ilgāk atrodas gultā, ir mazāk aktīvs. Uzskata, ka agrīna pacienta mobilizācija ir vitāli nepieciešama, jo samazina

komplīkāciju skaitu un uzlabo prognozi. Sāpes visbiežāk tiek kupētas ar nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL) un opioīdiem, savukārt opioīdu lietošana pēc operācijas nav vēlama, jo narkotiskie līdzekļi inhibē zarnu motoriku un elpošanu, izraisa sedāciju, sliktu dūšu un citus nevēlamus blakusefektus.

Ļoti aktuāls ir jautājums, kā pēcoperācijas periodā samazināt pretsāpju līdzekļu lietošanu un sāpju līmeni, palielināt pacienta komforta sajūtu un sasniegt ātrāku izrakstīšanu no slimnīcas. Lokālās anestēzijas lietošana var samazināt sāpes un stresu pēcoperācijas periodā un uzlabot pēcoperācijas perioda gaitu, paātrināt pacienta izrakstīšanu no slimnīcas. Pacienti uzlabojas pašsajūta un komforts.

Līdz ar to darba rezultātiem ir prognozējama liela aktualitāte modernajā ķirurģijā.

Zinātniskā darba novitāte

Pasaulē pirmo reizi

- lietota intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija ar lokālās anestēzijas līdzekli;
- lietota hidrauliskā atdalīšanas metode žultspūšļa atdalīšanai no aknu virsmas laparoskopiskās holecistektomijas laikā;
- izstrādāta jauna atraumatiskā adata žultspūšļa gultnes infiltrācijai. Par novitāti liecina saņemtais Latvijas patents (LV patents Nr. 14475) un starptautiskais patents (*Certificate of registration No. 001972597 – 0001*);
- izstrādāts šķīdums, ko var lietot orgānu hidrauliskai atdalīšanai un kas samazina potenciālu asiņošanu no preparējamām virsmām. Par novitāti liecina Latvijas patents (LV patents 14498);
- veikts pētījums par lokālās anestēzijas līdzekļa ietekmi uz pēcoperācijas sāpēm un pēcoperācijas stresu.

Latvijā pirmo reizi izstrādāta modificēta anketa pēcoperācijas sāpju izvērtēšanai pēc laparoskopiskām holecistektomijām.

Zinātniskā darba mērķis

Izstrādāt jaunas efektīvas lokālās un sistēmiskās ārstēšanas metodes žultsceļu ķirurģijā.

Zinātniskā darba uzdevumi

1. Izstrādāt preventīvu intraoperatīvu žultspūšļa gultnes infiltrācijas metodi ar lokālās anestēzijas līdzekli pirms žultspūšļa disekcijas no aknām laparoskopiskās holecistektomijas laikā.

2. Veikt laparoskopiskās holecistektomijas, izmantojot jaunu preventīvu intraoperatīvu žultspūšļa gultnes infiltrāciju ar lokālās anestēzijas līdzekli pirms žultspūšļa disekcijas no aknām.

3. Novērtēt pēcoperācijas sāpes un stresa reakciju pacientiem pēc laparoskopiskām holecistektomijām.

4. Veikt klīnisko un laboratorisko datu apkopošanu un analīzi pacientiem pēc laparoskopiskām holecistektomijām.

5. Salīdzināt standarta laparoskopiskās holecistektomijas un laparoskopiskās holecistektomijas, kuru laikā veikta intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija ar oriģinālu lokālās anestēzijas līdzekli pirms žultspūšļa disekcijas no aknām.

6. Salīdzināt standarta laparoskopiskās holecistektomijas un laparoskopiskās holecistektomijas, kuru laikā veikta preventīva intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija ar NaCl 0,9% šķīdumu (placebo šķīdumu) pirms žultspūšļa disekcijas no aknām.

7. Salīdzināt laparoskopiskās holecistektomijas, kuru laikā veikta intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija ar placebo šķīdumu pirms žultspūšļa disekcijas no aknām, un laparoskopiskās holecistektomijas, kuru laikā veikta intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija ar oriģinālu lokālās anestēzijas līdzekli pirms žultspūšļa disekcijas no aknām.

Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes

1. Lokālās anestēzijas līdzekļi ir efektīvi, intraoperatīvi infiltrējot tos žultspūšļa gultnē pirms žultspūšļa disekcijas laparoskopiskās holecistektomijas laikā.
2. Lokālās anestēzijas līdzekļu šķīduma ievadīšana intraoperatīvi žultspūšļa gultnē samazina operācijas stresu.
3. Lokālās anestēzijas līdzekļu ievadīšana intraoperatīvi žultspūšļa gultnē samazina pēcoperācijas sāpes un analgētisko līdzekļu nepieciešamību pēcoperācijas periodā.
4. Lokālās anestēzijas līdzekļu ievadīšana intraoperatīvi žultspūšļa gultnē uzlabo pēcoperācijas perioda gaitu un samazina intrahospitālās ārstēšanas ilgumu.

Pētījuma praktiskais izmantojums

Pacientiem, kuriem tiek lietota intraoperatīva lokālā anestēzija, pēcoperācijas periodā samazinās sāpes, nepieciešamība pēc pretsāpju līdzekļiem un pēcoperācijas gultasdienu skaits slimnīcā. Ir vērojama ātrāka pacientu rehabilitācija, kā arī pozitīvs ekonomiskais efekts, jo samazinās ārstēšanās izmaksas.

1. Literatūras apskats

1.1. Žultsceļu ķirurģija

Visbiežākā operācija žultsceļu ķirurģijā ir holecistektomija. Holecistektomiju var veikt ar griezienu – vaļējā veidā, kas bija standarta procedūra līdz 20. gs. 90. gadiem, un laparoskopiski – ar minimāli invazīvu tehniku. Tā kā minimāli invazīva tehnika ir plaši izplatīta, laparoskopiskā holecistektomija kļuva par izvēles operācijas metodi. Laparoskopiskā holecistektomija ir visbiežākā abdominālā operācija Rietumu valstīs. ASV gada laikā veic 750 000 holecistektomiju, un 90% no tām ir laparoskopiskas (Litwin *et al.*, 2008). Salīdzinājumā ar vaļējām operācijām laparoskopiskā holecistektomija samazina pēcooperācijas analgēzijas nepieciešamību, samazina ārstēšanās laiku slimnīcā un paātrina pacienta atgriešanos aktīvajā dzīvē. Laparoskopiskajai holecistektomijai ir ievērojami labāks kosmētiskais efekts (Litwin *et al.*, 2008).

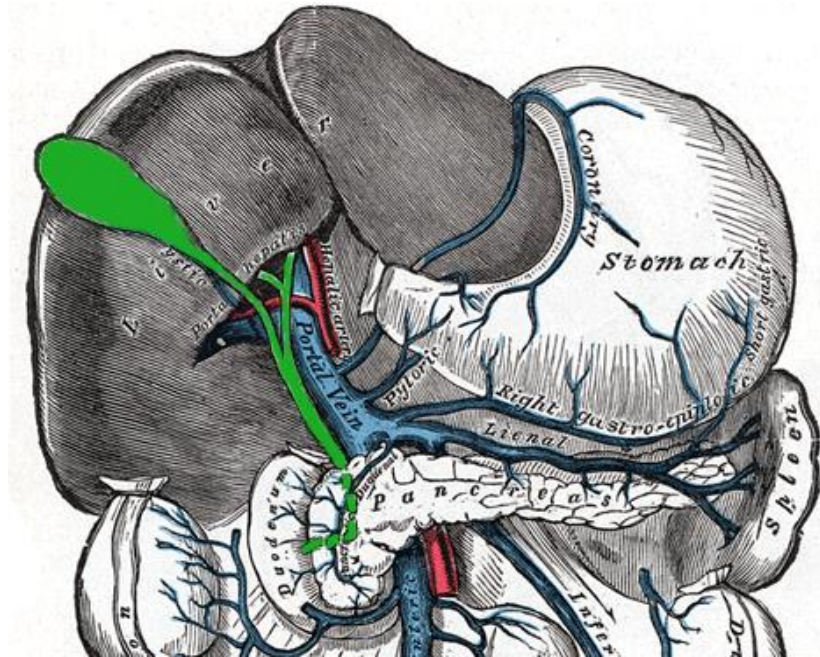
1.1.1. Laparoskopiskās holecistektomijas indikācijas

Galvenās laparoskopiskās holecistektomijas indikācijas ir simptomātiskā žultsakmeņu slimība. Uzskata, ka 1–4% pacientu ar bezsimptomu žultsakmeņu slimību katru gadu kļūst simptomātiski. Biežākās izpausmes ir sāpes, akūts vai hronisks žultspūšļa iekaisums (Bellows *et al.*, 2005). Profilaktiska holecistektomija var tikt rekomendēta bezsimptomu pacientiem ar augstāku iespējamo komplikāciju risku, piemēram, pacientiem ar sīkiem konkrimentiem (< 5 mm). Šiem pacientiem ir lielāks akmeņu migrācijas risks, kas saistās ar akūta biliāra pankreatīta vai mehāniskas dzeltes attīstības risku. Profilaktisku holecistektomiju rekomendē arī jauniem pacientiem ar žultsakmeņu slimību, jo pastāv lielāks iespējamo komplikāciju risks, pacientiem ar nefunkcionējošu žultspūsli, cukura diabētu vai palielinātu žultspūšļa malignizācijas risku (Venneman *et al.*, 2005; Sanders *et al.*, 2007).

Profilaktiskas holecistektomijas indikācijas onkoloģiskie pamatojumi ir šādi: endēmiskos rajonos, kur ir lielāks žultspūšļa vēža attīstības risks, pacientiem ar kalcinātiem žultspūšļa sienā, t. s. porcelāna žultspūsli, pacientiem ar lieliem žultsakmeņiem (> 3 cm), pacientiem ar lieliem žultspūšļa polipiem (jo lielāks polips,

jo lielāks malignizācijas risks), īpaši gadījumos, ja polips strauji aug gada laikā (> 10 mm) (Vettrhus *et al.*, 2002; Festi *et al.*, 2008).

1.1.2. Žultsceļu un žultspūšļa anatomija



1. attēls. Žultsceļu un žultspūšļa anatomija

(<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bilebladder.png>)

Žultspūslis ir novietots mezoperitoneāli aknu viscerālās virsmas padziļinājumam – aknu gultnē (ložā). Žultspūšļa lielākā daļa klāta ar vēderplēvi. Anatomiski izšķir dibenu (*fundus*), ķermeni (*corpus*) un kakliņu (*collum*). No kakliņa sākas pūšļa vads (*Ductus cysticus*), kas ieplūst kopējā aknu vadā (*Ductus hepaticus communnis*) un izveido kopējo žultsvadu (*Ductus choledochus*). Kakliņa daļā žultspūslim veidojas izvelvējums – Hartmaņa kabata. Žultspūslis ir fiksēts pie aknu virsmas ar saistaudiem, šī žultspūšļa daļa nav klāta ar peritoneju un ir viegli traumējama.

Asinsvadu sistēma: asinsapgādi nodrošina pūšļa artērija (*Arteria cystica*), kas atiet no aknu artērijas (*Arteria hepatica*) un kopā ar pūšļa vadiņu un kopējo žultsvadu veido trīsstūri (*trigonum Callot*).

Limfātiskā sistēma: limfas attece notiek uz aknu vārtu apvidus limfmezgliem.

Nervu sistēma: žultspūšļa inervāciju nodrošina zari no iekšu nerva (*Nervus splanchnicus*), kreisās puses klejotājnerva (*Nervus vagus*) un labās puses diafragmālā nerva (Brunicardi, 2010; Gardovskis, 2013).

1.1.3. Laparoskopiskās holecistektomijas tehniskie aspekti

Laparoskopiskā holecistektomija tiek veikta vispārējā intubācijas narkozē. Operācijas laikā pacientiem caur nelieliem griezieniem vēdera priekšējā sienā (1–2 cm) ievada troakārus, caur kuriem vēdera dobumā ievada laparoskopiskos instrumentus. Vēdera dobumu uzpilda ar gāzi, visbiežāk CO₂, līdz intraabdominālam spiedienam 12–14 mm Hg st. Tas nodrošina iekšējo orgānu vizualizāciju un izveido brīvu telpu manipulācijām ar žultspūsli. Caur vienu troakāru ievada videokameru, ar kuras palīdzību vizualizē žultspūsli, caur pārējiem trim troakāriem ievada darba instrumentus. Ar vienu no instrumentiem žultspūsli saņem aiz *fundus* daļas, un ar pārējiem diviem ķirurgs uzsāk žultspūšļa izdalīšanu no aknu gultnes. Sākumā parasti izdala *Ductus cysticus* un *Arteria cystica*, kur uzliek klipus un pārdala, tad izdala žultspūsli no aknu gultnes, veicot hemostāzi ar koagulāciju. Žultspūšļa atdalīšana no aknu gultnes var izraisīt tehniskas grūtības, jo žultspūslis ir cieši saistīts ar aknu audiem un atdalīšanas procesā var tikt traumēta aknas virsma, izraisot asiņošanu no aknu audiem. Pēc žultspūšļa atdalīšanas to izņem no vēdera dobuma caur vienu no griezieniem vēdera priekšējā sienā, nedaudz to paplašinot. Pēc tam no vēdera dobuma evakuē intraabdominālo gāzi, izņem troakārus un brūces sašuj. Vidējais operācijas ilgums ir aptuveni 40–70 minūtes un ir atkarīgs no ķirurga pieredzes, pacienta individuālām anatomiskām īpatnībām un izmaiņām, kas radušās iekaisuma rezultātā.

1.1.4. Laparoskopiskās holecistektomijas problēmas un komplikācijas

Laparoskopiskā holecistektomija ir salīdzinoši droša operācijas metode – vidējais komplikāciju skaits ir ap 5%, pēcoperācijas mortalitāte – 0,1–0,4% (Csikesz *et al.*, 2008). Pēcoperācijas periodā var būt lokālas un vispārējas komplikācijas. Lokālas komplikācijas ir saistītas ar ķirurģisko iejaukšanos: intraabdomināla asiņošana no bojātas aknu virsmas, asiņošana no žultspūšļa artērijām vai vēdera brūcēm, žults iztecēšana vēdera dobumā, žultsvadu bojājumi, infekcija, brūču

infekcijas, intraabdomināli abscesi. No vispārējām komplikācijām biežāk sastopama slikta dūša, vemšana, urīna retence, tromboze, pneimonija u. c.

Laparoskopiskās holecistektomijas izdevīgāk veikt dienas stacionāros. Tas samazina kopējās ārstēšanās izdevumus, palielina pacienta komfortu un atvieglo personāla darbu. Tādēļ arvien aktuālāki kļūst jautājumi, kas saistīti ar pacienta ātrāku izrakstīšanos mājās. Visefektīvāk ir pacientu izrakstīt nākamajā dienā pēc operācijas vai operācijas dienas vakarā. Lai samazinātu pacienta ārstēšanās ilgumu stacionārā, ir jārisina problēmas, kas saistītas ar ķirurģisku stresu kā atbildes reakciju uz operācijas traumu un pēcoperācijas sāpēm (Ledowski *et al.*, 2005; Ahonen *et al.*, 2007).

1.2. Pēcoperācijas sāpju un stresa patofizioloģija

Akūtas sāpes izraisa plašas patofizioloģiskas izmaiņas organismā. Organisma stresa atbildes reakcija uz operācijas traumu sākas ar nociceptīviem impulsiem no ievainojuma vai operācijas traumas vietas (Carr *et al.*, 1999).

Stresa atbildes reakcija ir kompensatorais mehānisms. Modernajā ķirurģijā šāda atbildes reakcija nav vēlama. Īpaši bīstama ir pārmērīga stresa reakcija, kas var būt par iemeslu dažādām komplikācijām. Pārāk spēcīga un prolongēta stresa reakcija noved pie samazinātas organisma rezistences, morbiditātes pieauguma un ilgākas hospitalizācijas (Kehlet, 1997; Deborah *et al.*, 2004; Brunicardi, 2010).

Stresa atbildes reakcija sastāv no plaša spektra hormonālām un metabolām izmaiņām. Starp tām var izšķirt divus galvenos sistēmiskos efektus: neuroendokrīno un imūno efektu (Desborough, 2000).

1.2.1. Neuroendokrīnā atbildes reakcija uz operācijas traumu

Neuroendokrīnai atbildes reakcijai raksturīgi divi galvenie patofizioloģiskie ceļi: hipotalāma-hipofizārais-adrenālais ceļš (HHA) un simpato-adrenālais-medulārais ceļš (SAM) (Elenkov *et al.*, 2000; Segerstrom *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 2007).

HHA ceļa aktivācija notiek, kad stresa trigeris iedarbojas uz hipotalāma paraventriculāro kodolu, kurš sekretē atbrīvojošus *releasing* hormonus (RH) (Lyons *et al.*, 1997). Ar RH palīdzību hipotalāms kontrolē priekšējo hipofīzi un ar tiešo neironālo saiti regulē mugurējo hipofīzi.

Hipofīze sekretē sešus galvenos hormonus: kortikotropīnu – *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), somatotropīnu – *growth hormone* (GH), prolaktīnu – *prolactin* (PRL), tireotropīnu – *thyroid-stimulating hormone* (TSH), folitropīnu – *follicle-stimulating hormone* (FSH) un lutropīnu – *luteinising hormone* (LH). Stresa rezultātā pieaug ACTH, GH un PRL koncentrācija. Ķirurģijā galvenā loma stresa atbildes reakcijā ir ACTH. ACTH stimulē kortizola sintēzi virsnieru garozā, kortizola sekrēcija palielinās jau dažās minūtēs pēc operācijas (Desborough *et al.*, 1993; Nicolson *et al.*, 1997). Kortizols veicina glikoneoģenēzi un inhibē glikozes iekļūšanu šūnās, kas savukārt palielina glikozes koncentrāciju asinīs (Desborough, 2000). GH ir svarīga loma organisma augšanas regulācijā un šūnu metabolismā. Hormons stimulē glikoneoģenēzi, lipolīzi, inhibē proteīnu sabrukšanu, tam piemīt antiinsulīna efekts. GH koncentrācija asinīs pēcoperācijas periodā palielinās proporcionāli operācijas traumas apjomam (Grainne *et al.*, 2005). Palielinās arī PRL koncentrācija, PRL veicina metabolismu šūnās un stimulē piena sekrēciju piena dziedzeros. PRL ietekme uz pēcoperācijas stresa reakciju nav izteikta (Grainne *et al.*, 2005). Stresa laikā mainās TSH sekrēcija, TSH līmenis nedaudz samazinās divu stundu laikā pēc ķirurģiskās operācijas un tad atgriežas pirmsoperācijas līmenī. Mainās vairogdziedzera hormonu sekrēcijas līmenis, vairogdziedzera sekretē hormonus tiroksīnu (T4) un trijodtironīnu (T3). Šie hormoni atrodas asinīs saistītā veidā ar albumīniem, un metaboliski aktīvas ir brīvās (*free*) hormonu formas (fT3 un fT4) (Edwards, 1997). Vairogdziedzera hormoni stimulē šūnu metabolismu, palielina skābekļa izmantošanu audos, rezultātā palielinās audu siltuma produkcija. Pēcoperācijas stresa rezultātā hormonu līmenis asinīs var nedaudz mainīties kā uz vienu, tā uz otru pusi. Tas saistīts ar to, ka hiperkortizolēmija var samazināt vairogdziedzera hormonu sekrēciju. Abu gonadotropo hormonu (FSH un LH) sekrēcija stresa reakcijas ietekmē maz mainās (Tilbrook *et al.*, 2000).

Simpato-adrenālais-medulārais (SAM) ceļš sākas no simpātiskiem preganglionāriem neironiem galvas smadzenēs. Ar simpātiskās inervācijas palīdzību tiek stimulētas virsnieres, kuras palielina adrenalīna produkciju. Postganglionāri simpātiskās nervu sistēmas neironi stimulē noradrenalīna produkciju. Šī iemesla dēļ SAM aktivācija noved pie adrenalīna un noradrenalīna pārprodukcijas (Elenkov *et al.*, 2000).

1.2.2. Imūnās sistēmas atbildes reakcijas uz operācijas traumu

Pēdējos gados multipli pētījumi pierādījuši, ka ķirurģijai un vispārējai anestēzijai ir imunosupresējošs efekts (Ogawa *et al.*, 2000; Zura *et al.*, 2009; Veenhof *et al.*, 2012). Notiek gan iedzimtās, gan iegūtās imūnās sistēmas funkciju nomākšana (Brand *et al.*, 2003; Franke *et al.*, 2006; Zura *et al.*, 2009). Pētījumos ir pierādīts, ka notiek fagocītu funkcijas izmaiņas, limfocītu transformācija, samazinās citotoksiskās funkcijas, antivielu atbildes produkcija un imūno šūnu hemotakses funkcija (Buunen *et al.*, 2004; Bengmark, 2006; Golubovska *et al.*, 2008). Imūnās atbildes laikā ir svarīgs līdzsvars starp proinflatatoriem un antiinflatatoriem citokīniem.

Citokīni ir neliela izmēra proteīnu un peptīdu grupa, kas, līdzīgi hormoniem un neurotransmiteriem, nodrošina šūnu komunikāciju. Citokīni, piesaistoties specifiskiem šūnu virsmas receptoriem, iniciē iekššūnu kaskādes reakcijas, maina proteīnu sintēzi šūnās, DNS replikāciju, kas ietekmē šūnu funkcijas. Citokīnu darbības rezultātā notiek gēnu un to transkripcijas faktoru regulācija. Citokīniem ir būtiska nozīme imūnsistēmas regulācijā. Atšķirībā no hormoniem, kuri veidojas un tiek izdalīti asinīs no konkrētiem orgāniem, citokīnus veido un izdala dažādas šūnas, galvenokārt leukocīti, monocīti, fibroblasti un endoteliālās šūnas, taču zināms, ka citokīnus spēj producēt praktiski visas nukleārās šūnas. Ir zināmi vairāk nekā 50 dažādi citokīni (Brunicardi, 2010). Noteicošie citokīni, kas ietekmē pēcoperācijas perioda gaitu, ir interleikīns-1 (IL-1), interleikīns-6 (IL-6) un tumora nekrozes faktors (TNF). IL-6 ir viens no citokīniem, kas inducē sistēmiskas organisma izmaiņas, dēvētas par akūtās fāzes atbildes reakciju. Izmaiņas, kas saistītas ar akūtās fāzes atbildes reakciju, ir paaugstināta ķermeņa temperatūra, leukocitoze, palielināta akūtās fāzes proteīnu produkcija aknās un transporta proteīnu koncentrācijas izmaiņas asins plazmā.

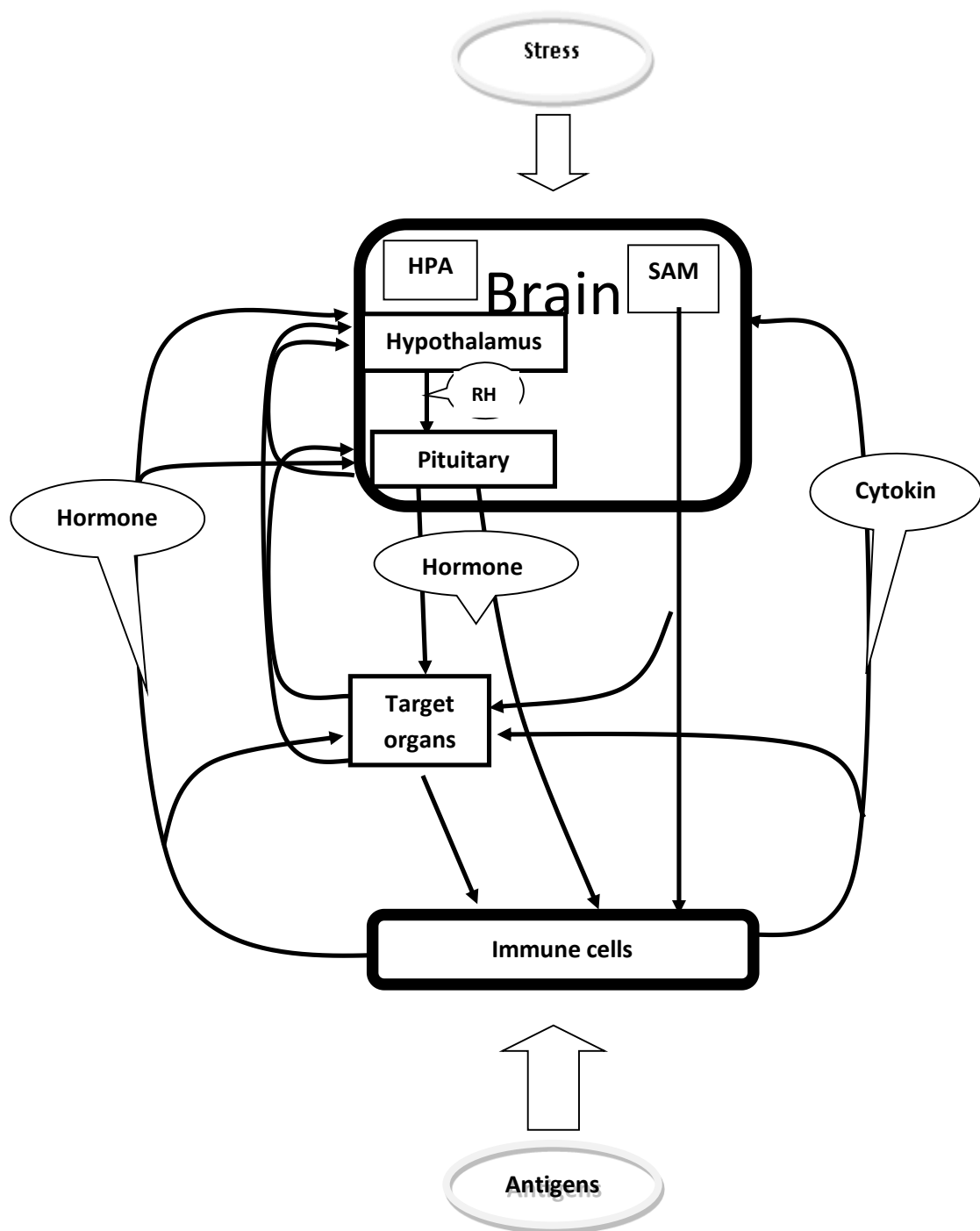
Leukocitoze ar neitrofilozi ir imūna atbildes reakcija uz bakteriālu infekciju, traumu vai operāciju. Neitrofilie leukocīti ir šūnas, kas pirmās reaģē uz iekaisumu un migrē uz iekaisuma vietu – traumas vai operācijas rajonā (Nathan, 2006). Neitrofili migrē caur asinsvadu sieniņām un intersticiāliem audiem, vadoties pēc ķīmiskiem signāliem, tādiem kā interleikīns-8 un leukotriēns B4. Pirmos neitrofilus iekaisuma perēklī var redzēt jau dažas minūtes pēc operācijas traumas, un tie ir pirmie akūta iekaisuma marķieri (Witko-Sarsat *et al.*, 2000; Nathan, 2006). Pēcoperācijas imūnās atbildes reakcijā svarīga loma ir arī akūtās fāzes proteīniem, kuri sintezējas aknās. Tie

ir C-reaktīvais proteīns (CRP), fibrinogēns, α 2-makroglobulīns u. c. Šie proteīni darbojas kā iekaisuma mediatori (Sheeran *et al.*, 1997). Svarīgākais no tiem ir CRP.

CRP uzdevums ir saistīties ar bojāejošo šūnu fosfolipīdiem un aktivēt komplementa sistēmu. CRP aktivē makrofāģus un stimulē fagocitozi. Šādā veidā CRP piedalās organisma attīrīšanā no apoptotiskām un nekrotiskām šūnām. CRP ir nozīme arī infekciju imunitātē (Pepys *et al.*, 2003). Akūtas iekaisuma reakcijas gadījumā CRP līmenis asinīs sāk palielināties vidēji 2 stundas pēc traumas un sasniedz maksimumu pēc 2–4 dienām. CRP pussabrukšanas periods ir neliels – aptuveni 18 stundas. Šī iemesla dēļ to var izmantot kā marķieri, kas ataino iekaisuma smagumu un audu nekrozes plašumu. CRP pussabrukšanas periods ir nemainīgs, tādēļ tā plazmas koncentrācijas līmenis galvenokārt ir atkarīgs no CRP produkcijas aknās. Tā, savukārt, ir atkarīga no iekaisuma procesa smaguma. Pētījumi liecina, ka CRP ir viens no prognostiskiem faktoriem, kas var norādīt uz iespējamo komplikāciju attīstību pēcoperācijas periodā (Hall *et al.*, 2002).

1.2.3. Mijiedarbība starp imūnās sistēmas un neuroendokrīno atbildes reakciju

Gan imūnās sistēmas atbildes reakcija, gan neuroendokrīnā atbildes reakcija ir cieši saistītas un iedarbojas viena uz otru. Veidojas divvirzienu neuroimūnā komunikācija. Abu sistēmu regulāciju var ietekmēt ar endokrīniem hormoniem un citokīniem. Abu sistēmu šūnām ir receptori pret šo sistēmu signālmolekulām (Elenkov *et al.*, 2000; Miller *et al.*, 2007; Segerstrom *et al.*, 2004). Daudzi hormoni no HHA un SAM sistēmām iedarbojas uz limfocītiem, bet limfocīti var producēt daudzus hormonus no šīm sistēmām, piemēram, kortikotropīnu atbrīvojošo hormonu – *corticotropin-releasing* hormonu (CRH), augšanas hormonu, prolaktīnu, tireotropīnu, vazopresīnu u. c. (Smith, 2008). Zināms, ka leukocītiem ir adrenergiski receptori, tādēļ katecholamīniem – adrenalīnam un noradrenalīnam – ir ietekme uz šo imūno šūnu funkciju (Smith, 2008). Daudzi pētījumi pierāda, ka postganglionārās nervu šķiedras tieši inervē limfoidos orgānus (tīmusu, liesu, limfmezglus, kaulu smadzenes), ietekmē šūnu produkciju un orgānu funkcijas (Elenkov *et al.*, 2000; Krüger *et al.*, 2007). Rezultātā, ietekmējot vienu atbildes reakciju, var mainīt otras reakcijas intensitāti, un otrādi (2. att.).



2. attēls. Divvirzienu neuroimūna komunikācija (autora zīmējums)

HHA – hipotalāma-hipofizārais-adrenālais ceļš, SAM – simpato-adrenālais-medulārais ceļš, RH – atbrīvojošie hormoni.

1.2.4. Pēcoperācijas sāpes

Pēcoperācijas sāpju terapija ir ļoti svarīgs komponents modernajā ķirurģijā. Galvenās sūdzības pacientiem pēc laparoskopiskās holecistektomijas ir sāpes. Tās izraisa vislielāko diskomfortu, samazina pacientu aktivizāciju, pagarina hospitalizācijas laiku. Ņemot vērā, ka laparoskopiskās holecistektomijas arvien biežāk tiek veiktas dienas stacionārā, pēcoperācijas sāpju problēma izvirzās priekšplānā. Samazinot sāpes līdz pieņemamam līmenim, pacients var tikt ātrāk izrakstīts no stacionāra, līdz ar to samazinot ārstēšanās izmaksas. Svarīgi, ka, samazinot sāpes, pacientam uzlabojas garastāvoklis, komforta sajūta un apmierinātība ar operāciju (Louizos *et al.*, 2005). Ņemot vērā pēcoperācijas sāpju aktualitāti un ietekmi uz atveseļošanas procesu, ir sastādītas vairākas vadlīnijas un ārstēšanas standarti – *New regulatory standards for the assessment and management of acute pain. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* –, kur īpaši uzsvērta sāpju nepārtrauktas validācijas un ārstēšanas nepieciešamība. Šajās vadlīnijās sāpes tiek uzskatītas par „piekto dzīvības pazīmi” (Phillip, 2000; Christopher *et al.*, 2011). Jaunākajās zinātniskajās publikācijās norādīts, ka adekvātu pēcoperācijas analgēziju saņem tikai ceturtdaļa pacientu (Phillip, 2000). Daudzos stacionāros pēcoperācijas sāpes nav pietiekami nopietni novērtētas. Piemēram, Nīderlandes pētījums, kurā iekļauti 1490 pacienti, rāda, ka 41% no tiem pirmajā pēcoperācijas dienā sajuta vidējas vai stipras sāpes un 15% turpināja just vidējas vai stipras sāpes arī 4. pēcoperācijas dienā (Sommer *et al.*, 2008). ASV randomizēts pētījums, kurā iekļauti 250 operēti pacienti, parādīja, ka pēcoperācijas periodā sāpes izjuta 80% pacientu, no tiem 86% – vidēji smagas vai smagas intensitātes sāpes (Apfelbaum *et al.*, 2003).

Pētījumos iegūtie dati liecina, ka pēcoperācijas sāpju problēma nav pilnībā atrisināta un, kaut arī pastāv daudzi ārstēšanas veidi, ir ļoti aktuāla. Pēcoperācijas sāpes padziļina pēcoperācijas stresa reakciju, ietekmē sistēmiskos efektus, maina neuroendokrīno un imūnās sistēmas atbildes reakciju. Zināms, ka stresa reakcija paildzina pēcoperācijas ārstēšanās laiku un pasliktina ārstēšanās rezultātus. Noskaidrots, ka, samazinot pēcoperācijas sāpes, samazinās arī sistēmiskā stresa reakcija organismā. Sāpju ārstēšana ir ļoti aktuāla, jo, samazinot sāpes, uzlabojas pacienta komforts un ārstēšanas rezultāti. Pēcoperācijas sāpju ārstēšanā lieto dažādu

grupu medikamentus: opioīdus, nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus, lokālās anestēzijas līdzekļus.

1.3. Pēcoperācijas analgēzija

1.3.1. Opioīdi pēcoperācijas periodā

Opioīdi tiek plaši lietoti perioperatīvi un pēcoperācijas periodā. Pēcoperācijas sāpju gadījumā kā pirmās rindas medikamentus bieži izvēlas opioīdus. Lielā daļā slimnīcu, apzinoties vajadzību samazināt sāpes, pieaug opioīdu lietošana pēcoperācijas periodā. Tomēr narkotiski pretsāpju līdzekļi šo problēmu pilnībā neatrisina, jo daudziem pacientiem saglabājas izteikta sāpju sajūta, taču vienlaikus pieaug opioīdiem raksturīgo blakusefektu īpatsvars (Frasco *et al.*, 2005; Ritsema *et al.*, 2007; Zaslansky *et al.*, 2010; Manchikanti *et al.*, 2010).

Biežākie narkotisko analgētiķu blakusefekti pēcoperācijas periodā ir pēcoperācijas ileuss, aizcietējumi, miegainība, elpošanas nomākums, vājums, pēcoperācijas vemšana, slikta dūša, hipotensija, urīna retence u. c. (Molina, 2006; Vila *et al.*, 2005; Oderda *et al.*, 2007; White *et al.*, 2007). Opioīdu blakusefekti pēcoperācijas periodā asociējas ar palielinātu morbiditāti, kas kopumā paildzina pēcoperācijas periodu, palielina operācijas izmaksas un pat pēcoperācijas mortalitāti (Oderda *et al.*, 2007; Fecho *et al.*, 2009). Arvien vairāk parādās ziņas par opioīdu supresējošo iedarbību uz imūno sistēmu. Opioīdi nomāc neitrofilo leukocītu fagocitāro aktivitāti, samazina cirkulējošo limfocītu skaitu un samazina NK-šūnu aktivitāti. (Brand *et al.*, 2003; Akural *et al.*, 2004). Piemēram, pētījumos, kuros piedalījās brīvprātīgie, pierādīts, ka morfija izmantošana terapijā pēc 36 stundām izraisa izteiktu NK-šūnu citotoksiskas aktivitātes nomākumu, kas saglabājas vismaz 24 stundas pēc terapijas pārtraukšanas (Molina, 2006). Opioīdiem piemīt nomācošs efekts uz šūnu insulīna receptoriem, kas ietekmē glikozes metabolismu operētiem pacientiem. Tas var pasliktināt atveseļošanās procesu un palielināt komplikāciju skaitu (Li *et al.*, 2003). Opioīdu analgētiskais efekts ne vienmēr ir adekvāts. Pēdējo gadu pētījumi un klīniskie dati liecina, ka pacientiem, kuri saņem opioīdus pēcoperācijas periodā, var attīstīties opioīdu inducēta hiperalgēzija (OIH) – paradoksāla reakcija uz opioīdiem, kas noved pie paaugstinātas sāpju jušanas – hiperalgēzijas, nevis analgēzijas (Angst *et*

al., 2006; Chu *et al.*, 2008). Akūtā opioīdu inducētā hiperalgēzija izraisa palielinātas pēcoperācijas sāpes, kaut arī pieaug ievadīto opioīdu deva. Tas ir pierādīts pētījumos, kuros piedalījās brīvprātīgie, piemēram, pēc viegla opioīda – remifentanila – infūzijām (Celerier *et al.*, 2000; Joly *et al.*, 2005; Chu *et al.*, 2008). Vairākos pētījumos pierādīts, ka opioīdu lietošana pēcoperācijas periodā palielina ārstēšanās izmaksas (Philip *et al.*, 2002).

Opioīdu blakusefekti, opioīdu inducētā hiperalgēzija un ekonomiski apsvērumi mudina klīnicistus apsvērt iespējas pilnīgi vai daļēji atteikties no opioīdu lietošanas pēcoperācijas periodā un aizvietot tos ar citām sāpju ārstēšanas metodēm.

1.3.2. Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi pēcoperācijas periodā

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi plaši tiek lietoti pēcoperācijas sāpju kupēšanai. Šīs grupas medikamentiem ir vairāki klīniskie efekti: pretiekaisuma, analgētiskais un antipirētiskais efekts. NSPL ir medikamentu grupa, kurā zināmi vairāk nekā 50 medikamenti. NSPL atšķiras savā starpā pēc ķīmiskās formulas, taču tiem visiem ir līdzīgs darbības princips – fermenta ciklooksigenāzes (COX) darbības nomākšana. COX piedalās arahidonskābes metabolismā un prostaglandīnu sintezē. Prostaglandīni, savukārt, piedalās ļoti dažādās reakcijās, tajā skaitā iekaisuma reakcijā kā iekaisuma un sāpju mediatori. Izšķir divus ciklooksigenāzes veidus: COX-1, kura ir praktiski visos audos un piedalās dažādu procesu regulācijā, un COX-2, kura nav atrodamā normālos audos un parādās tikai traumas vai iekaisuma gadījumā, veicinot iekaisuma reakciju un sāpes (Meek *et al.*, 2010). NSPL, inhibējot COX-2, ietekmē vairākus sāpju patofizioloģiskos mehānismus: samazina iekaisuma hiperalgēziju, leukocītāru reakciju un iekaisuma mediatoru produkciju audos, prostaglandīnu produkciju muguras smadzenēs, kas arī samazina sāpes, jo prostaglandīni ir sāpes izraisoši neiromodulatori (Golan, 2008).

Pateicoties spējai samazināt prostaglandīnu un citokīnu sintēzi, NSPL var lietot kā potencējošus medikamentus lokālā anestēzijā (Sinatra, 2002). Neselektīvi NSPL un COX-2 inhibitori ļauj samazināt opioīdu patēriņu par aptuveni 30%. Kaut arī pastāv daudzi pozitīvi efekti, NSPL ir daudz blakusparādību: gļotādu ulcerācija, gastrointestinālā asiņošana, samazināta trombocītu agregācija, nieru disfunkcija, palielinās kardiovaskulāro slimību – miokarda infarkta, insulta, trombožu un

hematomu – risks (Moiniche *et al.*, 2003). Uzskata, ka NSPL ir kontraindicēti pacientiem ar hipovolēmiju, dehidratāciju, aknu un nieru mazspēju, sirds mazspēju (Henneberg *et al.*, 2007; Rugeyte *et al.*, 2007; Sellevold, 2008). COX inhibitori var veicināt asinsrites un nieru mazspēju, kā arī trombembolijas. Pacientiem ar sirds išēmisko slimību no tiem būtu jāatsakās. Selektīvu COX-2 inhibitoru lietošana pēcoperācijas periodā saistāma ar mazāku gastrointestinālo blakusparādību skaitu, bet ar lielāku kardiovaskulāro blakusparādību skaitu. Ņemot vērā, ka COX-2 ir dārgāki un pārlicinošu pierādījumu par to priekšrocībām, salīdzinot ar COX-1 inhibitoriem, nav, to lietošana pēcoperācijas periodā ekonomiski nav pamatota (Issioui *et al.*, 2002). Pēcoperācijas periodā NSPL lietošana ir attaisnojama un sniedz labu kā pretspāpju, tā arī pretiekaisuma efektu, tomēr šo medikamentu devas un lietošanas biežumu būtu nepieciešams pēc iespējas samazināt, ņemot vērā iespējamās blakusparādības.

1.3.3. Lokālās anestēzijas līdzekļi pēcoperācijas periodā

Lokālās anestēzijas (LA) līdzekļi ir medikamentu grupa, kas bloķē nervu impulsu ģenerāciju un vadīšanu. LA palielina uzbudināmības sliekšni un palēnina impulsa izplatīšanos pa nervu. Galvenā LA īpašība ir spāpju bloks, bet anestēzijas līdzekļi bloķē arī citus jušanas veidus. Klīniski jušanas funkcijas sāk zust šādā secībā: 1 – sāpes, 2 – temperatūra, 3 – taktilā jušana, 4 – propriocepcija, 5 – skeleta muskulatūras tonuss. Lokālās anestēzijas līdzekļu ķīmiskajā struktūrā ir taukos šķīstoša hidrofoaba aromātiska grupa un hidrofila amīdu grupa. Anestēzijas līdzekļu klase ir atkarīga no ķīmiskās saites starp šīm grupām (Becker *et al.*, 2012).

Izšķir divas LA klases: aminoamīdi un aminoesteri. Aminoesteri, piemēram, novokaīns, ir mazāk stabili, tos nevar autoklavēt. Tie metabolizējas organismā, veidojot paraaminobenzoskābi. Paraaminobenzoskābe ir spēcīgs alergēns, tādēļ šie medikamenti bieži izraisa alergiskas reakcijas. Esteri metabolizējas plazmā ar esterāzes palīdzību. Šis process notiek ātri, tāpēc darbības ilgums aminoesteriem ir mazāks nekā aminoamīdiem. Aminoamīdi, piemēram, bupivakaīns, lidokaīns, ir stabilāki, tos var autoklavēt. Tie ļoti reti izraisa alergiskas reakcijas. Amīdu anestēzijas līdzekļi metabolizējas aknās. Šis process ir lēns, tādēļ to koncentrācija audos samazinās daudz lēnāk un darbības ilgums ir garāks nekā esteru grupas

anestēzijas līdzekļiem. Šī iemesla dēļ šo medikamentu grupu daudz biežāk izmanto klīniskajā praksē (Heavner, 2007; Becker *et al.*, 2012).

Visbiežāk klīniskajā praksē tiek lietoti divi lokālās anestēzijas līdzekļi: bupivakaīns un lidokaīns.

1.3.3.1. Bupivakaīns

Bupivakaīns ir amīdu grupas lokālās anestēzijas līdzeklis. Anestezējošs efekts tiek sasniegts, pateicoties lokālam nervu blokam. Ievadot bupivakaīnu audos, neliela tā daļa nokļūst asins cirkulācijā. Sistēmiska absorbcija izraisa izmaiņas kardiovaskulārajā sistēmā un centrālajā nervu sistēmā. Izmaiņām kardiovaskulārajā sistēmā, kas saistītas ar paaugstinātu ievadīšanas devu vai intravaskulāru anestēzijas līdzekļa ievadīšanu, raksturīga perifēra vazodilatācija, samazināta sirds kontraktilitāte un samazināts asinsspiediens. Izmaiņas centrālajā nervu sistēmā ar paaugstinātu koncentrāciju asinīs ir saistītas ar CNS depresiju, stimulāciju vai abiem efektiem. Koncentrācija asinīs, kādu sasniedz bupivakaīns, ievadīts terapeitiskās devās, ir minimāla, un sistēmiskas reakcijas šajā gadījumā praktiski nav novērojamas.

Farmakokinētika: bupivakaīna absorbcijas ātrums ir atkarīgs no koncentrācijas un ievadīšanas devas. Biežāk lietotā bupivakaīna koncentrācija ir 0,1–0,5%. Bupivakaīna anestezējošais efekts sākas 10–15 min. pēc anestēzijas līdzekļa ievadīšanas brīža un ilgst 3–8 stundas. Efekta ilgums ir atkarīgs no ievadīšanas veida un ir ilgāks, pievienojot anestēzijas līdzekļa šķīdumam vazokonstriktorus, piemēram, adrenalīnu (Lagan *et al.*, 2004; Peck *et al.*, 2008). Maksimālā pieļaujamā vienreizējā deva pieaugušajiem ir 2 mg/kg, kas vidēji ir līdz 150 mg. Pēc anestezējošās darbības beigām vairākas stundas ir samazinātas jušanas periods, kad sāpju jušana anestēzijas rajonā ir samazināta un nepieciešamība pēc stipriem pretsāpju līdzekļiem ir neliela. Bupivakaīns asinīs līdz 95% ir saistīts ar plazmas olbaltumiem, tāpēc eliminācijas periods ir ilgāks salīdzinājumā ar citiem anestēzijas līdzekļiem. Pēc bupivakaīna injekcijas maksimāla plazmas koncentrācija tiek sasniegta pēc 30–45 min, un pussabrukšanas periods ir 2,7 stundas. Infiltrējot audus ar bupivakaīnu, tas neizraisa audu kairinājumu vai bojājumu.

1.3.3.2. Lidokaīns

Lidokaīns ir amīdu gupas LA līdzeklis. Lidokaīns inhibē nātrija un kālija jonu plūsmu caur nervu šķiedru membrānām un stabilizē tās, tādā veidā kavējot impulsa rašanos un vadīšanu aksonos un radot anestezējošu iedarbību. Pēc parenterālas ievadīšanas lidokaīns labi uzsūcas un izplatās visos audos. Tā absorbcijas pakāpe ir atkarīga no ievadīšanas veida. Asinīs ap 65% lidokaīna piesaistās plazmas olbaltumiem. Vislielāko koncentrāciju asinīs medikaments sasniedz pēc intravenozas ievadīšanas, bet vismazāko – pēc subkutānas ievadīšanas. Pēc intravenozas ievadīšanas tā eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) ir 1–2 stundas, ilgstošas infūzijas gadījumā – 3 stundas un ilgāk. Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem zāļu eliminācijas pusperiods pagarinās divas un vairāk reizes. Lidokaīns un tā metabolīti tiek izvadīti caur nierēm: 10% izvadās neizmainītā veidā, pārējais – kā metabolīti. Salīdzinājumā ar bupivakaīnu lidokaīna darbība sākas ātrāk – pēc 2–5 min un ilgst vidēji 1–3 stundas. Maksimālā lidokaīna deva pieaugušajiem nedrīkst pārsniegt 4,5 mg/kg, kas vidēji ir ne vairāk kā 300 mg. Lidokaīnam var būt pievienots adrenalīns koncentrācijā 1:200 000. Tas palēnina lidokaīna uzsūkšanās ātrumu un ļauj palielināt maksimālo atļauto lidokaīna devu līdz 500 mg. Infiltrējot audus ar lidokaīnu, tas neizraisa audu kairinājumu vai bojājumu (Cox *et al.*, 2003).

1.3.3.3. Bupivakaīna un lidokaīna kombinācija

Bupivakaīna un lidokaīna kombināciju medicīnā lieto lokālai anestēzijai. Šī kombinācija savstarpēji pastiprina abu medikamentu anestezējošo efektu un dod iespēju izmantot katra medikamenta spēcīgākās īpašības. Lidokaīnam piemīt ātrs iedarbības sākums, savukārt bupivakaīnam – ilgāka iedarbība. Veikti vairāki pētījumi, kuros pierādīts, ka bupivakaīna/lidokaīna kombinācija dod ātrāku anestēzijas sākumu un ilgāku darbību nekā atsevišķa bupivakaīna injekcija. Svarīgs ir fakts, ka medikamentu kopējā toksicitāte nepalielinās. Lidokaīna/bupivakaīna kombinācijai piemīt ātrs iedarbības sākums un ilgstošs darbības efekts, kas nodrošina noturīgu anestezējošu efektu 6–8 stundas.

1.3.4. Lokālās anestēzijas veidi

Lokālā vai reģionālā anestēzija ir stāvoklis, kad notiek iedarbība uz vairāku jušanas veidu receptoriem un/vai vadīšanas ceļiem (Gardovskis, 2013). Lokālās anestēzijas līdzekļus audos var ievadīt dažādos veidos. Izšķir virsmas anestēziju, infiltrācijas anestēziju, reģionālo nervu bloku, epidurālo un spinālo anestēziju.

1.3.4.1. Virsmas anestēzija

Virsmas anestēzija tiek lietota, lai samazinātu virsmas jutību noteiktā vietā. Lokālās anestēzijas līdzekli var aplicēt krēma, suspensijas, ziežu, plāksteru un citā veidā. Šīs metodes pozitīvie aspekti: nav nepieciešama injekcija, kas rada sāpes, audi netiek infiltrēti ar šķidrumu, kā arī metode ir tehniski viegli izpildāma. Negatīvie aspekti: anestēzijas līdzekļa absorbcija caur intaktu virsmu, īpaši ādu, ir vāja, adekvāta anestezējoša efekta sasniegšanai ir nepieciešams ilgāks ekspozīcijas laiks, anestēzijas līdzekļa darbība ir ļoti virspusēja – tas neiedarbojas uz dziļākajām struktūrām. Ziežu vai krēmu sastāvā ir bāzes vielas, kuras var traucēt operācijai. Šo īpašību dēļ virsmas anestēziju lieto tikai nelielu lokālu ķirurģisku manipulāciju veikšanai, kā arī stomatoloģijā un acu ķirurģijā (Sawyer *et al.*, 2007).

1.3.4.2. Infiltrācijas anestēzija

Infiltrācijas anestēzijas laikā anestēzijas līdzeklis tiek ievadīts lokāli, infiltrējot audus. Tas paātrina tā darbības sākumu, palielina efektivitāti un paplašina darbības zonu. Anestēzijas līdzeklis iedarbojas gan lokāli uz infiltrācijas vietu, gan arī dziļākajos audos. Atkarībā no tā, kur anestēzijas līdzeklis tiek ievadīts, anestēzija var būt subkutāna, submukoza, intraperitoneāla, intraartikulāra, brūču anestēzija un infiltratīvs nervu bloks. Šīs metodes pozitīvās īpašības: izteiktāks un stabilāks efekts, kā arī tā ir vieglāk kontrolējama. Kā negatīvo pusi var minēt sāpes injekcijas laikā, kas rada īslaicīgu diskomforta sajūtu. Infiltrācijas anestēzija tiek plaši izmantota, veicot nelielas ķirurģiskas manipulācijas. Šo anestēziju arvien plašāk lieto kombinācijā ar vispārējo narkozi pēcoperācijas sāpju kupēšanai intraoperatīvi un arī sāpju ārstēšanai pēcoperācijas periodā (Achar *et al.*, 2002; Solovyova *et al.*, 2013).

1.3.4.3. Reģionāls nervu bloks

Reģionālo nervu bloku lieto, ja nepieciešams atsāpināt kādu plašāku ķermeņa reģionu. Nerva lokalizācijā, kurš nodrošina nepieciešamā reģiona inervāciju, tiek ievadīts lokālās anestēzijas līdzeklis, tādējādi pārtraucot inervāciju un nodrošinot anestezējošo efektu šajā rajonā. Reģionālo nervu bloku plaši izmanto mikroķirurģijā, traumatoloģijā un ortopēdijā.

Atkarībā no lokalizācijas izšķir vairākus reģionālo bloku veidus: dziļais peronelālais, brahiālais, radiālais, digitālais, tibiālais, infraorbitālais nervu bloks u. c. (Crystal *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2013). Viena no pozitīvām šī anestēzijas veida īpašībām ir samērā plaša iedarbības zona, lietojot salīdzinoši nelielas medikamentu devas. Pie negatīvām īpašībām jāmin sarežģīta medikamenta ievadīšanas tehnika – precīzi nerva lokalizācijā, tādēļ ne vienmēr izdodas nodrošināt labu anestezējošo efektu. Pēdējos gados, lai precīzāk noteiktu injekcijas vietu un palielinātu anestēzijas efektivitāti, plaši tiek lietota ultrasonogrāfija (Wong *et al.*, 2009). Atsevišķi no reģionālo nervu bloka anestēzijas metodēm izšķir epidurālo un spinālo anestēziju.

1.3.4.4. Epidurālā anestēzija

Epidurālā anestēzija ir reģionālās anestēzijas paveids, kuras laikā anestēzijas līdzeklis tiek ievadīts epidurālajā telpā – virs cietā apvalka (*dura mater*). Anestēzijas līdzekli var ievadīt vienu reizi – kā atsevišķu injekciju, atkārtoti vai nepārtraukti, caur speciālu katetru, nodrošinot ilgstošu anestēziju. Šo anestēzijas veidu lieto abdominālajā ķirurģijā, potencējot vispārējās anestēzijas efektu, dzemdību atsāpināšanai, atsāpināšanai pēcooperācijas periodā, kā arī sāpju kupēšanai paliatīvajā terapijā u. c. (Wong *et al.*, 2006). Epidurālajai anestēzijai ir vairāki pozitīvie aspekti: labs anestezējošs efekts plašā rajonā, mazāka negatīvā iedarbība uz elpošanas un kardiovaskulāro sistēmu, samazināta operācijas stresa reakcija, samazināts trombožu risks (Nimmo, 2004; Fowler *et al.*, 2008). No negatīviem aspektiem var minēt sarežģītu ievadīšanas tehniku, tā ir laikietilpīga, un tās veikšanai nepieciešama pieredze, kā arī potenciālo komplikāciju risku, piemēram, hipotensija, galvassāpes, epidurālā asiņošana, subdurāla hematoma, neiroloģiski bojājumi, arahnoidīts un

nepareiza katetra ievadīšana. Dažu autoru darbos minēts, ka epidurālās anestēzijas komplikāciju biežums var sasniegt pat 30% (Ben-David *et al.*, 2002; De Tommaso *et al.*, 2002). Tas ierobežo šī anestēzijas veida plašu izmantošanu atsāpināšanai pēcoperācijas periodā.

1.3.4.5. Spinālā anestēzija

Spinālās anestēzijas laikā, atšķirībā no epidurālās anestēzijas, lokālās anestēzijas līdzeklis tiek ievadīts cerebrospinālajā šķidrumā subarahnoidālajā (spinālajā) telpā. Spinālā anestēzija nodrošina izteiktu sensoro un motoro bloku. Anestēzijas nodrošināšanai ir nepieciešamas salīdzinoši nelielas anestēzijas līdzekļa devas, mazākas nekā epidurālajā anestēzijā. Mazākai anestēzijas līdzekļa devai ir mazāka toksicitāte un mazāk blakusparādību. Salīdzinājumā ar epidurālo anestēziju, spinālais bloks iedarbojas daudz ātrāk – jau pēc dažām minūtēm, un anestēzijas efekts ir spēcīgāks (Braga *et al.*, 2013). Arī pēc spinālās anestēzijas veikšanas var attīstīties dažādas komplikācijas, piemēram, galvassāpes, hipotensija, *cauda equina* bojājums, tranzitori neiroloģiski simptomi, sirds ritma traucējumi, subdurāla hematoma, epidurāls abscess u. c. (Zaric *et al.*, 2005). Ņemot vērā, ka lokālās anestēzijas līdzeklis tiek ievadīts dziļi spinālajā kanālā, kur atrodas muguras smadzenes, palielinās bīstamo komplikāciju risks un muguras smadzeņu bojājuma risks. Iespējamās komplikācijas ierobežo plašāku šīs anestēzijas izmantošanu. Tā, piemēram, spinālo bloku parasti nelieto augstāk par lumbālo skriemeļu līmeni. Uz leju no šī līmeņa atrodas *cauda equina* – „zirga aste” – nervu saknītes, kas iziet no muguras smadzenēm, bet augstāk – muguras smadzenes, tādēļ bojājumu risks palielinās. Ņemot vērā šīs tehniskās īpatnības, spinālo anestēziju pārsvarā lieto apakšējo ekstremitāšu operācijām vai operācijām vēdera lejasdaļā (Braga *et al.*, 2013; Etezadi *et al.*, 2013).

1.3.5. Lokālās anestēzijas līdzekļi un vemšana pēc operācijas

Slikta dūša un vemšana pēc operācijas – *postoperative nausea and vomiting* (PONV) ir definēta kā slikta dūša un vemšana 24 stundu laikā pēc operācijas. Tā ir biežākā pēcoperācijas komplikācija. Pētījumi rāda, ka PONV biežums ir 20–30%

(Kovac, 2000). PONV pēc laparoskopiskām holecistektomijām ir vēl biežāka un sastopama līdz 53–72% gadījumu (Wang *et al.*, 1999; Golubovic *et al.*, 2009).

PONV ir atkarīga no pacientu riska faktoriem un predispozīcijas pēcoperācijas vemšanai. Veikti vairāki pētījumi, kuros identificēti PONV riska faktori: sievietes, nesmēķētāji, iepriekšēja anamnēze ar PONV, slikta dūša kustoties, ģenētiska predispozīcija (Apfel *et al.*, 2002; Gan, 2006; Janicki *et al.*, 2011).

PONV biežumu ietekmē šādi anestēzijas faktori: inhalācijas anestēzija, slāpekļa oksīds, neostigmīns lielās devās, intraoperatīva un postoperatīva opioīdu lietošana (Van den Bosch *et al.*, 2005).

Operācijas veids un ilgums arī ietekmē PONV biežumu: piemēram, katras 30 operācijas minūtes palielina PONV risku par 60% (Sinclair *et al.*, 1999).

Vemšana pēc operācijas pasliktina pacienta pašsajūtu, paaugstina diskomfortu un var būt iemesls prolongētai hospitalizācijai. Ir pētījumi, kuri pierāda, ka PONV 25% gadījumu ir iemesls, kas pagarina pacienta hospitalizāciju (Gan *et al.*, 2003).

PONV ierobežo perorālo līdzekļu un šķidruma uzņemšanu pēcoperācijas periodā, un aizkavē enterālas barošanas uzsākšanu.

Vemšana attīstās pēc vemšanas centra kairinājuma galvas smadzenēs. Vemšanas centru aktivē vagālie refleksi un dažādi hemoreceptori. Eksistē vairāki hemoreceptori, pret kuriem darbojas dažādi antagonisti vai agonisti, tāpēc PONV ārstēšanā efektīvāka ir vairāku medikamentu kombinācija vai multimodāla pieeja ar dažādiem līdzekļiem un metodēm.

Multimodālā pieeja sastāv no medikamentozas un nemedikamentozas terapijas. PONV ārstēšanā izmanto šādus medikamentus: deksametazonu, aprepitantu, droperidolu, ondansetronu, metroklopramidu u. c. Intraoperatīva PONV profilakse sastāv no inhalācijas anestēzijas līdzekļa devas samazināšanas, īpaši slāpekļa oksīda, propofola lietošanas u. c. No nemedikamentozās terapijas lieto akupunktūru, trauksmes samazināšanu, pietiekamu pirmsoperācijas hidratāciju, samazinot laiku, kuru pacients pavada bez šķidruma uzņemšanas.

Labu efektu dod reģionālā anestēzija operācijas laikā. Diemžēl ne visas operācijas var veikt ar reģionālo anestēziju, tāpēc viena no iespējām ir vispārējās anestēzijas kombinācija ar lokālo anestēziju. Ļoti efektīva ir intraperitoneāla anestēzija. PONV profilaksei intraperitoneāli tiek lietoti dažādi lokālās anestēzijas līdzekļi – lidokaīns, bupivakaīns u. c. Vairāki pētījumi liecina, ka intraperitoneālas

anestēzijas kombinācija ar vispārējo anestēziju ļauj būtiski samazināt PONV. Tā pēc laparoskopiskām holecistektomijām intraperitoneāla bupivakaīna ievadīšana samazināja PONV no 97 līdz 16% (Golubovic *et al.*, 2009). Lokālā anestēzija samazina vagālos refleksus, vemšanas centra kairinājumu, opioīdu nepieciešamību pēcooperācijas periodā, palielina pacienta komforta sajūtu. Nav mazsvarīga arī pēcooperācijas sāpju samazināšana, jo sāpes ir viens no PONV riska faktoriem, kas palīdz samazināt PONV biežumu.

1.3.6. Intraperitoneālā lokālā anestēzija

Intraperitoneālā anestēzija operācijas laikā ir viena no lokālās anestēzijas metodēm, kas palīdz samazināt pēcooperācijas sāpes. Pirmo reizi intraperitoneālo anestēziju lietoja ginekoloģiskajās laparoskopiskajās operācijās. Intraperitoneālās anestēzijas efekts ir atkarīgs no vairākiem faktoriem:

- 1) no anestēzijas līdzekļa ievadīšanas vietas,
- 2) no anestēzijas līdzekļa veida,
- 3) no anestēzijas līdzekļa koncentrācijas,
- 4) no anestēzijas līdzekļa ievadīšanas laika.

Intraperitoneālā anestēzija iedalāma:

- pēc ievadīšanas veida: vēderplēves skalošana ar anestēzijas līdzekļiem – kāda vēdera dobuma rajona skalošana, piemēram, subdiafragmālās telpas vai visa vēdera dobuma skalošana; anestēzijas līdzekļu pulverizācija ar speciāliem nebulaizeriem (Alkhamesi *et al.*, 2007), ievadot anestēzijas līdzekli mazu pilienu veidā visā vēdera dobumā vai noteiktā rajonā; operācijas zonas skalošana ar anestēzijas līdzekļiem; specifisku anestēzijas līdzekļus saturošu uzsūcošo materiālu pievadīšana operācijas rajonam (Boddy *et al.*, 2006);

- pēc anestēzijas līdzekļa veida: izmanto lidokaīnu, bupivakaīnu, levobupivakaīnu, ropivakaīnu. Veic to izolētu infūziju vai kombinē ar adrenalīnu;

- pēc anestēzijas līdzekļa koncentrācijas: izmanto standarta LA koncentrāciju, ko lieto infiltrācijas anestēzijai. Lidokaīns koncentrācijā 0,15–1%, bupivakaīns koncentrācijā 0,1–0,5%, levobupivakaīns koncentrācijā 0,25%, ropivakaīns koncentrācijā 0,175–0,75%;

- pēc ievadīšanas laika: lokālās anestēzijas līdzekli var ievadīt operācijas sākumā – pirms audu disekcijas un operācijas beigās – pirms troakāru evakuācijas no vēdera dobuma.

Apskatītajā literatūrā nav datu par lidokaīna/bupivakaīna kombinācijas lietošanu intraperitonālai anestēzijai un nav datu par lokālās anestēzijas līdzekļa ievadīšanu žultspūšļa gultnē un aknu saites rajonā pirms žultspūšļa disekcijas, kā arī par lidokaīna/bupivakaīna kombinācijas lietošanu hidrauliskai audu atdalīšanai.

1.3.7. Multimodālā analgēzija

Multimodālā analgēzija ir jauna analgēzijas stratēģija, kuras pamatā ir vienlaicīga vairāku, dažādām medikamentu grupām piederošu analgētiķu lietošana. Ir pierādīts, ka tādā veidā analgētiskais efekts tiek pastiprināts, bet blakusefekti, kas galvenokārt saistīti ar opioīdiem, ir samazināti (Buvanendran *et al.*, 2009). Par visefektīvāko multimodālās analgēzijas kombināciju tiek uzskatīta opioīdu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu un lokālās anestēzijas līdzekļu kombinācija. Šāda kombinācija dot iespēju samazināt pēcooperācijas sāpes un opioīdu lietošanas biežumu pēcooperācijas periodā, tādējādi samazinot dažādus blakusefektus – vemšanu, sliktu dūšu, miegainību u. c. (Marret *et al.*, 2005; Remy *et al.*, 2005). Dažos pētījumos konstatēts, ka multimodālā analgēzija dod iespēju samazināt ne tikai akūtas pēcooperācijas sāpes, bet arī vēlīnas hroniskas pēcooperācijas sāpes (Buvanendran *et al.*, 2003; 2010). Lokālā analgēzija (epidurālā, perifērā) pēcooperācijas periodā samazina sāpes, uzlabo pacienta pašsajūtu, kā arī uzlabo ārstēšanas rezultātus (Wu *et al.*, 2005). Intraoperatīva lokālā anestēzija (spinālā, epidurālā vai lokālā) kombinācijā ar vispārējo anestēziju var samazināt sāpju sajūtu pēcooperācijas periodā un stresa reakciju, ko izraisa operācijas trauma (Calvo-Soto *et al.*, 2012).

2. Materiāli un metodes

No 2011. gada SIA „Rīgas 1. slimnīca” un SIA RAKUS „Gaiļezers” pacientiem veikta 141 laparoskopiskā holecistektomija. Pētījums ir prospektīvs. Pacientus atlasīja pēc šādiem kritērijiem: pacienti ar žultsakmeņu slimību, hronisku holecistītu vai hroniska holecistīta paasinājumu, kuriem ir indicēta laparoskopiskā holecistektomija. Žultsakmeņu slimības diagnoze tika balstīta uz ultrasonogrāfijas datiem. Pirms operācijas pacientiem veica asins analīzes un bioķīmiskās analīzes.

Iekļaušanas kritēriji:

- 1) pacienti no 18 līdz 85 gadiem;
- 2) pacienti ar žultsakmeņu slimību, hronisku holecistītu, kuriem ir indicēta laparoskopiskā holecistektomija.

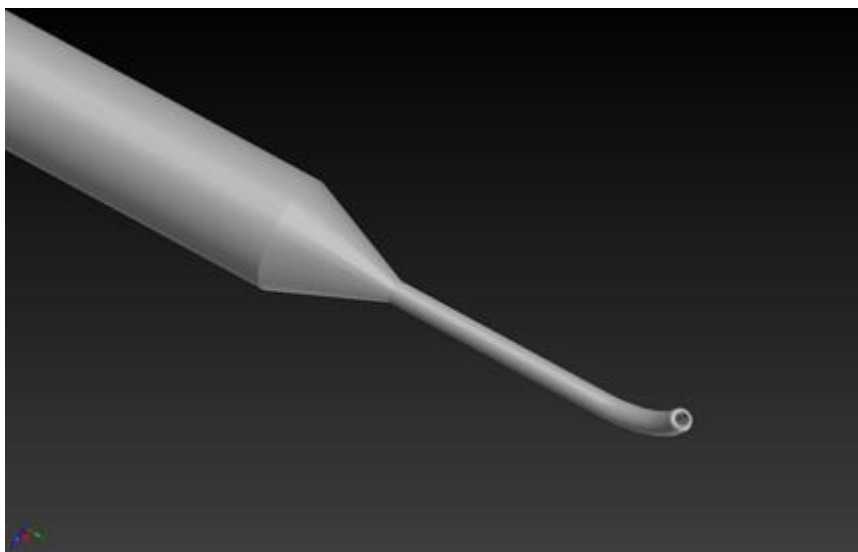
Izslēgšanas kritēriji:

- 1) slimnieki, kas neatbilst kādam no iekļaušanas kritērijiem;
- 2) slimnieki ar alerģiskām reakcijām uz kādu no lokālās anestēzijas līdzekļiem;
- 3) slimnieki ar cukura diabētu;
- 4) slimnieki ar tireotoksikozi;
- 5) slimnieki, kam tehnisku iemeslu dēļ nebija iespējams veikt laparoskopisku holecistektomiju (piem., izteikts saaugumu process).

Pacientus randomizēja trīs grupās.

Pirmajai grupai (I grupa) – 59 pacientiem – intraoperatīvi pirms žultspūšļa atdalīšanas no aknām žultspūšļa gultni infiltrēja ar 20 ml kombinētu lokālās anestēzijas līdzekli (bupivakaīns 20 mg / lidokaīns 200 mg), izmantojot jaunu preventīvās lokālās anestēzijas metodi ar audu hidraulisku preparāciju.

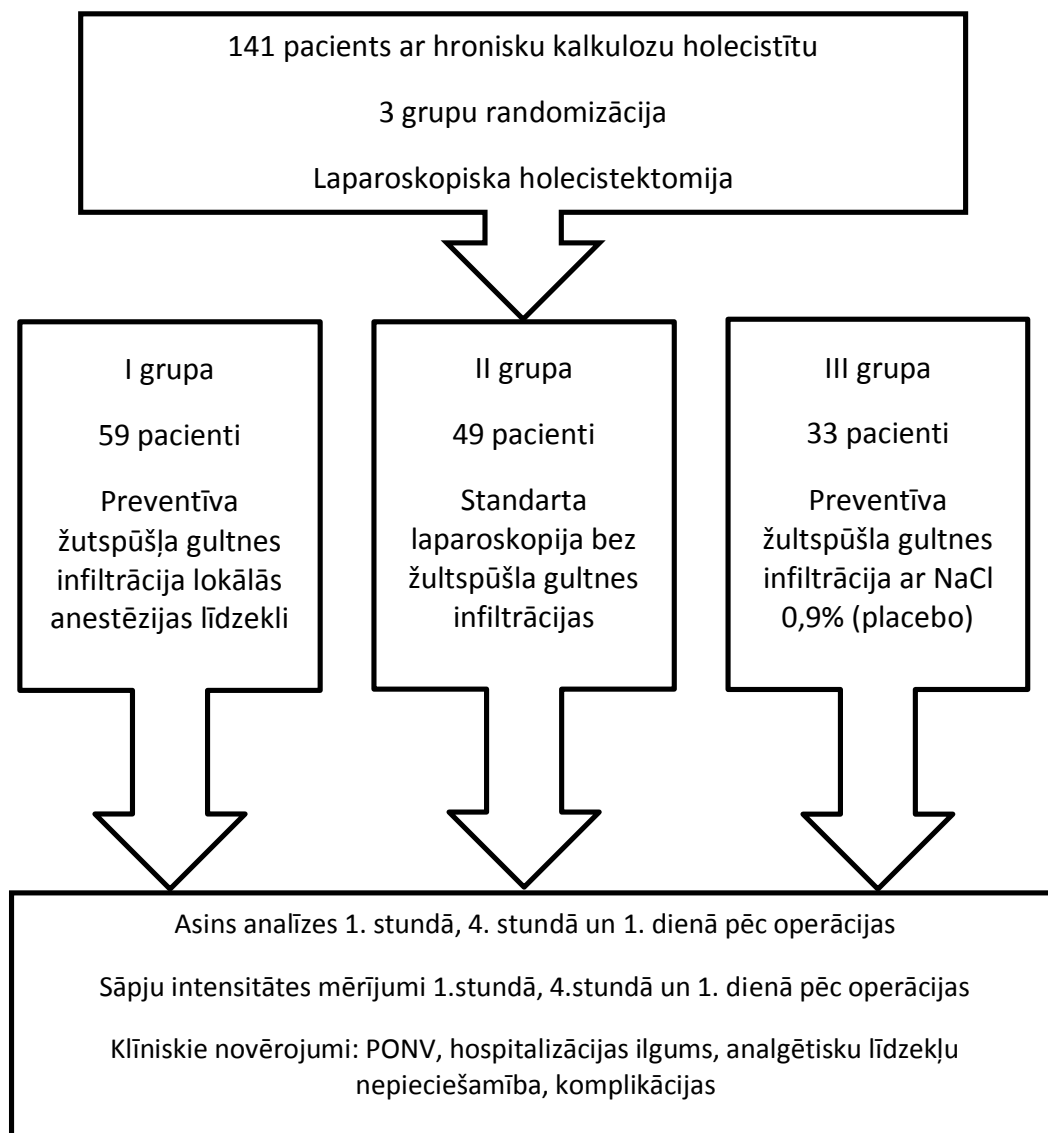
Preventīvu lokālo anestēziju veica, izmantojot speciāli konstruētu adatu ar noapaļotu galu, lai izvairītos no aknu audu traumatizācijas (LV patents Nr. 14475, *Certificate of registration No. 001972597 - 0001*). Infiltrācijas laikā izdarīja hidraulisku audu preparāciju, atdalot žultspūšļa sienīgu no aknām.



3. attēls. Infiltrācijas adata hidrauliskai audu preparācijai

Otrajai grupai (II grupa) – 49 pacientiem – tika veikta laparoskopiskā holecistektomija bez žultspūšļa gultnes infiltrācijas.

Trešajai grupai (III grupa) – 33 pacientiem – holecistektomijas laikā pirms žultspūšļa atdalīšanas žultspūšļa gultni infiltrēja ar 20 ml fizioloģiskā šķīduma – NaCl 0,9% (placebo šķīdums) (4. att.).



4. attēls. Pētījuma dizains.

Operācijas notika pirmajā dienas pusē, operācijas sākums bija no pl. 8.00 – 12.00, vispārējā intubācijas narkozē. Novietojot slimnieku uz operācijas galda, tika pieslēgta intravenozā sistēma un pievienots monitorings. Vispārējās anestēzijas laikā monitoringam parasti izmantoja kapnometriju (ET CO₂). Nodrošināja pulsa oksimetriju (SpO₂), elektrokardiogrāfiju (EKG), automātisku neinvazīvu arteriālā spiediena mērīšanu, reģistrēja maksimālu ieelpas spiedienu (PIP) un pozitīvu izelpas beigu spiedienu (PEEP), veica arī elpošanas sistēmas izplešamības (CR) un

pretestības (RAW) kontroli. Miorelaksācijas monitorēšanai veica perifērisko nervu stimulāciju (TOF tests).

Pirms ievadnarkozes veica tiešo premedikāciju uz preoksigenēšanās fona. Tiešā premedikācijā lietoja sedatīvos līdzekļus (benzodiazepīnus midozolāmu 2,5–5,0 mg, diazepam 5–10 mg).

Preoksigenēšanu (2–3 min.) veica ar 100% O₂ inhalāciju caur hermētiski fiksētu sejas masku, kas nodrošina slāpekļa „izskalošanu” no plaušām un skābekļa uzkrāšanos tajās.

Neinhalācijas ievadnarkozei parasti lietoja šādas anestēzijas vielas:

- propofolu – 2–3 mg/kg;
- opioīdu fentanilu – 2 mkg/ kg.

Neiromuskulāru blokādi nodrošināja ar *atracurium* 0,5 mg/kg. Narkozi uzturēja ar sevoflurānu inspiratorā koncentrācijā 1–2,5%. Pēc nepieciešamības narkozes laikā ievadīja papildu fentanila devas (0,05–0,1 mg). Visi pacienti intravenozi nepārtraukti saņēma Ringera laktāta infūzijas 5–7 ml/kg/h.

Intraperitoneālu infiltrāciju žultspūšļa gultnē veica operācijas sākumā pirms ķirurģiskas žultspūšļa disekcijas. Infiltrāciju ar bupivakaīns 20 mg / lidokaīns 200 mg šķīdumu vai placebo šķīdumu veica ar speciāli konstruētu atraumatisku adatu. Nepieciešamības gadījumā infiltrāciju papildināja disekcijas laikā (5. att.).



5. attēls. Žultspūšļa gultnes infiltrācija.

Operācijas veica viena ķirurģu grupa. Operāciju laikā regulāri tika monitorēts arteriālais asinsspiediens un sirdsdarbības frekvence. Starp pētījuma grupām salīdzināts operācijas ilgums.

Pēcoperācijas periodā tika ņemti asins paraugi: 1. stundā, 4. stundā pēc operācijas un 1. dienā pēc operācijas plkst. 8.00 no rīta. Salīdzināti šādi kritēriji:

- pilna asinsaina (leikocītu skaits, limfocītu skaits, neitrofilu leikocītu skaits, monocītu skaits, eosinofilu leikocītu skaits, bazofilu leikocītu skaits);
- bioķīmiskā asins analīze (glikoze, urea, kreatinīns, bilirubīns, amilāze, lipāze, ALAT, ASAT, CRO, kortizols).

Asins parauga ņemšanai izmantota standarta metode ar sterilu sistēmu *Vacutainer*.

Asins paraugus ņēma sertificēta māsa.

Testēšanu veica, izmantojot slimnīcas laboratorijas SIA „Rīgas 1. slimnīca”, SIA RAKUS „Gaiļezers” un SIA „NMS-LABORATORIJA”. Laboratorijas ir sertificētas Latvijā.

Tika veikta arī žultspūšļa audu makroskopiskā izpēte, histoloģiskā apstrāde un mikroskopija. Paraugu mikroskopija un histoloģiskā izpēte ir veikta sadarbībā ar SIA „Rīgas 1. slimnīca” un SIA RAKUS „Gaiļezers” patoloģijas nodaļām.

Tika salīdzināta sāpju intensitāte 1. stundā, 4. stundā un 1. dienā pēc operācijas plkst.8.00 no rīta, izmantojot jaunu, oriģinālu sāpju intensitātes anketu, kurā ietilpst

- vizuāli analogā skala (VAS),
- sāpju intensitātes skala (SIS),
- sāpju indekss (SI),
- kopējais sāpju indekss (KSI).

Vizuāli analogā skala tika mērīta mm – 0–100 mm.

Sāpju intensitātes skala tika mērīta pēc punktiem – 0–5 (maksimālas sāpes).

Sāpju indekss ietver dažādu sāpju raksturojumu (kopā 15) un sāpju intensitāti, kopējais punktu skaits ir 0–45.

Tika izstrādāts arī kopējais sāpju indekss, kas raksturo kopējo sāpju intensitāti. KSI minimāli iespējamais punktu skaits ir 0 (nav sāpju) un maksimāli iespējamais – 150 punkti.

Anketu aizpildīja pacienti dežurējošā personāla uzraudzībā. Personāls nebija informēts par pacientu piederību konkrētai pētījuma grupai.

Pacienti pēcoperācijas periodā saņēma līdzvērtīgu terapiju, un viņiem tika noteikta ambulatorā terapija, vadoties pēc to pašsajūtas.

Pacienti saņēma analgētisku terapiju pēc pieprasījuma. Pacientiem tika izrakstīti nesteroīdi pretiekaisuma līdzekļi (ketorolaks 30 mg), stipru sāpju gadījumā – opioīdi (promedols 0,02 g). Medikamentu nepieciešamību izvērtēja dežurējošais personāls vai ārstējošais ārsts pēc pacienta pieprasījuma. Pacientiem bija injicēts metroklopramīds 10 mg pēc nepieciešamības, vemšanas gadījumā.

Hospitalizācijas laikā tika salīdzināti šādi klīniskie dati:

- gultasdienu skaits,
- komplikāciju skaits.

Statistiskā analīze tika veikta, lietojot *SPSS 20.0* versiju. Intervālu datu sadalījums tika analizēts, lietojot *Shapiro-Wilk* testu. Vidējie rādītāji tika parādīti mediānās ar starpkvartiļu izkliedi (IQR) vai vidējās vērtībās \pm standarta deviācija. Neparametriskie rādītāji tika analizēti, lietojot *Mann-Whitney* U-testu un *Kruskall-Wallis* H-testu. Parametriskiem rādītājiem izmantoja *t*-testu. Korelācijas analīzei tika izmantota *Spearman* metode. Rezultāts ar *p* vērtību, mazāku par 0,05, tika uzskatīts par statistiski ticamu.

3. Rezultāti

3.1. Pacientu grupu raksturojums

Kopumā randomizētā prospektīvā pētījumā bija iekļauts 141 pacients. Visi pacienti bija ar simptomātisku žultsakmeņu slimību, kuriem bija indicēta operatīva terapija.

I grupā tika iekļauti 59 cilvēki. Pacientiem bija veikta operācijas lauka preventīva infiltrācija ar 20 ml bupivakaīna/lidokaīna šķīduma (bupivakaīns 20 mg / lidokaīns 200 mg).

II grupā tika iekļauti 49 pacienti, kuriem bija veikta laparoskopiskā holecistektomija bez operācijas lauka papildu infiltrācijas ar lokālu anestētiķi.

III grupā tika iekļauti 33 pacienti, kuriem bija veikta operācijas lauka infiltrācija ar 20 ml fizioloģiskā šķīduma – NaCl 0,9% (placebo šķīdums)

3.1.1. Pacientu grupu salīdzinājums pēc demogrāfiskiem rādītājiem

Vīriešu un sieviešu attiecība pētāmajā populācijā:

- I grupā no 59 pacientiem 10 (17%) bija vīrieši un 49 (83%) sievietes.
- II grupā no 49 pacientiem 7 (14%) bija vīrieši un 42 (86%) sievietes.
- III grupā no 33 pacientiem 5 (15%) bija vīrieši un 28 (85%) sievietes.

Visās pacientu grupās novēroja lielāku sieviešu īpatsvaru, arī populācijā kopumā hronisks holecistīts biežāk sastopams sieviešu vidū.

Vidējais pacientu vecums I grupā bija 57, II grupā – 59, III grupā – 56 gadi.

Grupas savstarpēji bija salīdzināmas, ņemot vērā demogrāfiskos rādītājus: vecumu un dzimumu (1. tab.).

1. tabula. Grupu raksturojums pēc demogrāfiskiem rādītājiem

	I grupa	II grupa	III grupa
Pacienti	59	49	33
Vīrieši	10 (17%)	7 (14%)	5 (15%)
Sievietes	49 (83%)	42 (86%)	28 (85%)
Vecums (g) p=0,32	57 (40-68)	59 (49-64,5)	56 (45,5-62,5)

3.1.2. Pacientu grupu salīdzinājums pēc pirmsoperācijas rādītājiem

Visu pētījumā iekļauto pacientu pirmsoperācijas veicamo analīžu rezultāti tika apkopoti un savstarpēji salīdzināti; statistiski ticamas atšķirības starp grupām netika konstatētas (2. tab.).

2. tabula. Pirmsoperācijas rādītāji pacientu grupām (n=141)

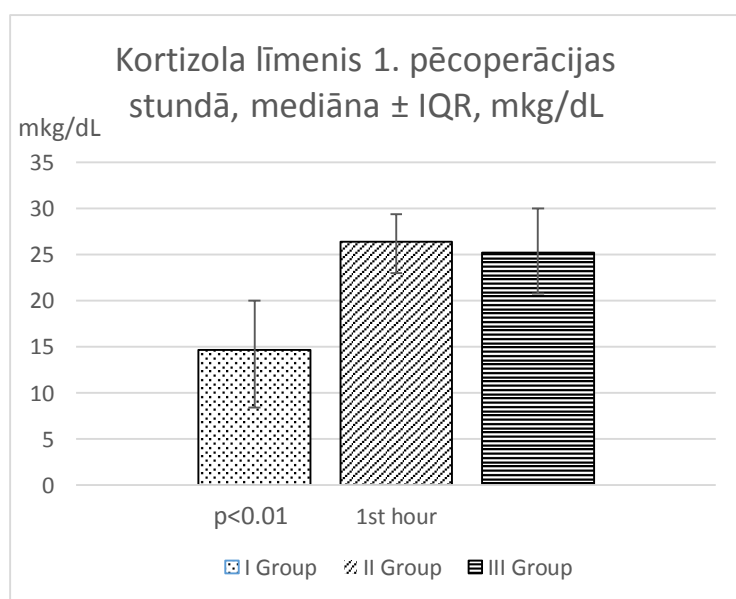
	I grupa	II grupa		III grupa	
	Vidējais ± SD	Vidējais ± SD	p	Vidējais ± SD	p
Leikocīti (x10e9/l)	6,3 ± 1.2	5,9 ± 1,4	0,18	6,3 ± 1,3	0,85
CRP (mg/l)	2,0 ± 1.6	2,3 ± 2,1	0,42	2,1 ± 1,3	0,82
Glikoze (mmol/l)	5,3 ± 0.6	5,5 ± 0,7	0,12	5,3 ± 0,8	0,91
ALAT (u/l)	27,6 ± 12.5	22,4 ± 13,9	0,05	26,0 ± 10,6	0,54
ASAT (u/l)	22,5 ± 7.0	21,5 ± 6,1	0,42	22,5 ± 8,6	0,98
Bilirubīns (mkmol/l)	10,8 ± 5.0	10,1 ± 4,1	0,49	10,4 ± 3,3	0,62
Kreatinīns (mkmol/l)	68,5 ± 12.8	69,8 ± 15,6	0,63	69,3 ± 15,1	0,46
Kortizols (mkg/dL)	12,4 ± 4.9	11,7 ± 5,8	0,23	13,1 ± 5,2	0,15

3.2. Pēcoperācijas rādītāji

3.2.1. Pēcoperācijas stresa novērtējums

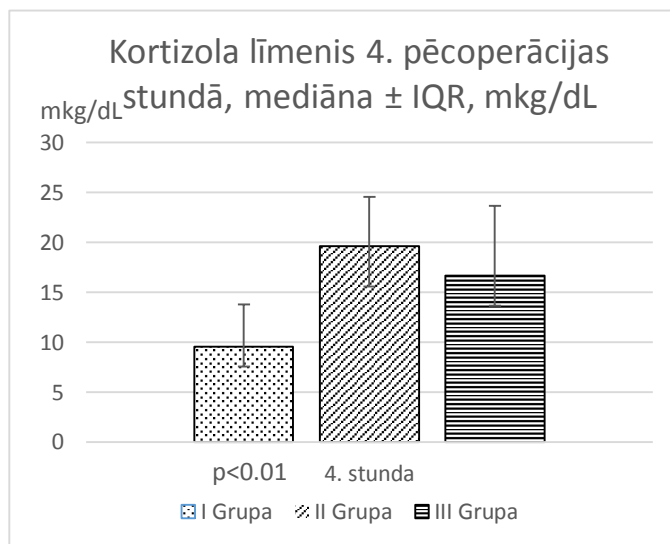
Pēcoperācijas kortizola līmenis statistiski ticami zemāks bija pacientiem, kuriem tika lietota intraoperatīva aknu gultnes infiltrācija ar 20 ml bupivakaīna/lidokaīna šķīduma.

1. pēcoperācijas stundā I grupas pacientiem, kuriem bija veikta infiltrācija ar lokālās anestēzijas līdzekli, vidējais kortizola līmenis bija 14,7 (8,4-21) mkg/dL. Tas ir zemāks nekā II grupas pacientiem, kuriem kortizola līmenis bija 26,4 (23-29,4) mkg/dL, un III grupas – placebo grupas – pacientiem, kuriem kortizola līmenis bija 25,2 (20,9-30,0) mkg/dL ($p < 0,01$). Starp II un III grupas pacientiem nebija statistiski ticamas atšķirības ($p = 0,621$), kas liecina par lokālās anestēzijas līdzekļa pozitīvu iedarbības efektu, samazinot kortizola līmeni asinīs (6. att.).



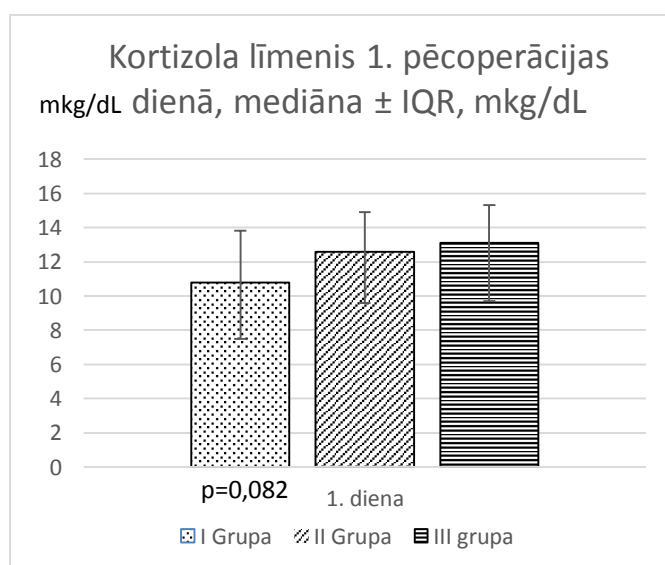
6. attēls. Plazmas kortizola līmenis 1. pēcoperācijas stundā

Kortizola līmenis 4. pēcoperācijas stundā pēc operācijas I grupas pacientiem bija 9,6 (7,9-13,7) mkg/dL, kas bija statistiski zemāks ($p < 0,01$) nekā II grupas pacientiem 19,6 (15,5-24,2) mkg/dL un III grupas pacientiem 16,7 (9,5-19,5) mkg/dL (7. att.).



7. attēls. Plazmas kortizola līmenis 4. pēcoperācijas stundā

Pacientiem I grupā kortizola līmenis 1. pēcoperācijas dienā bija 10,8 (7,5-13,7) mkg/dL, kas ir nedaudz zemāks nekā II grupā – 12,6 (9,6-14,9) mkg/dL un III grupā – 13,1 (9,7-15,3) mkg/dL. Ievērojamu kortizola līmeņu atšķirību starp grupām nenovēroja ($p=0,082$) (8. att.).

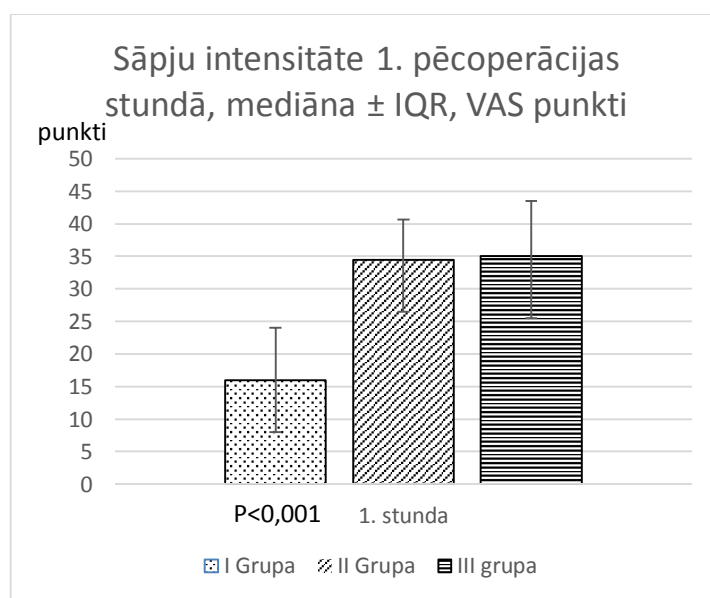


8. attēls. Plazmas kortizola līmenis 1. pēcoperācijas dienā

Ņemot vērā zemāku kortizola līmeni 1. un 4. pēcoperācijas stundā pacientiem, kuriem veikta infiltrācija ar lokālās anestēzijas līdzekli, jāsecina, ka lokālās anestēzijas lietošana intraoperatīvi ļauj samazināt stresa reakciju pēcoperācijas periodā.

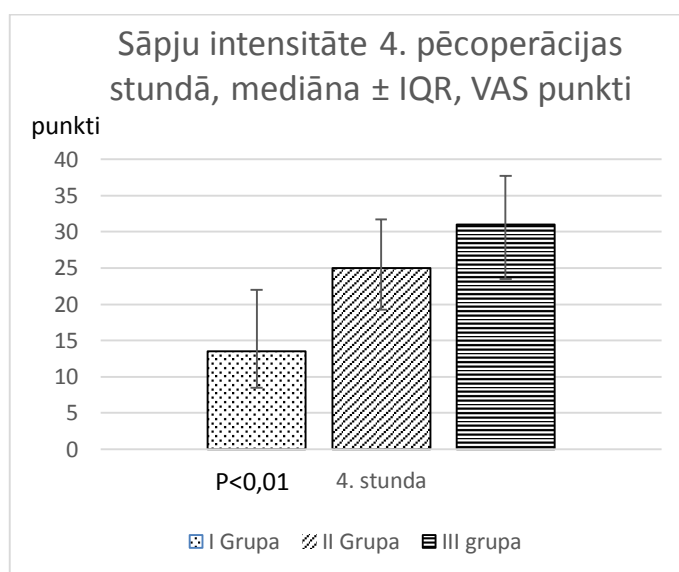
3.2.2. Pēcoperācijas sāpju intensitāte pēc vizuāli analogās skalas

Sāpju intensitāte 1. pēcoperācijas stundā bija mazāka I grupas pacientiem, kuriem tika lietota intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija ar lokālās anestēzijas līdzekli – VAS punktu skaits 16 (8-24) ($p < 0,001$). Pacientiem pēc standarta holecistektomijas bez žultspūšļa gultnes infiltrācijas VAS punktu skaits bija 34,5 (26,5-40,8) (II grupa). Pacientiem pēc žultspūšļa gultnes infiltrācijas ar placebo šķīdumu VAS punktu skaits pirmajā pēcoperācijas stundā bija 35 punkti (23,5-43,5) (III grupa). Samazināta sāpju intensitāte ir saistīta ar lokālās anestēzijas līdzekļa iedarbību. Lidokaīna darbība ilgst 1–2 stundas, bupivakaīna – līdz 8 stundām (9. att.).



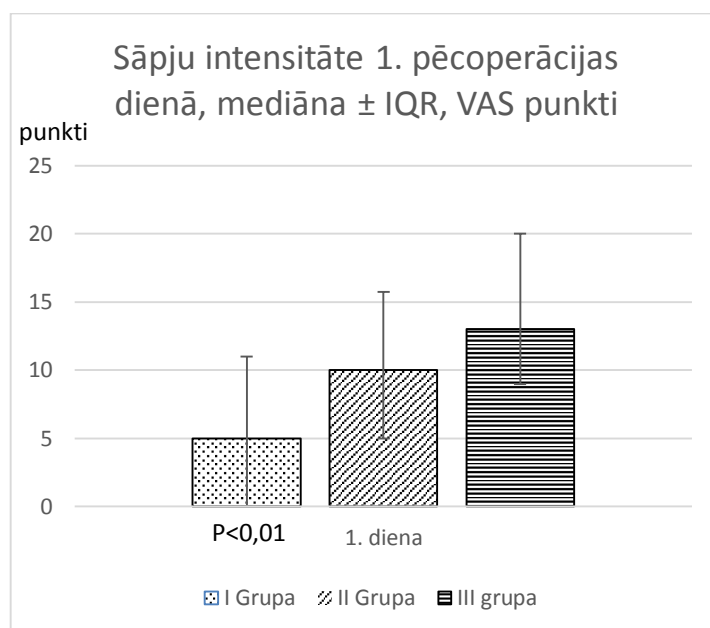
9. attēls. Sāpju intensitāte 1. pēcoperācijas stundā, VAS

Pēcoperācijas sāpju intensitāte 4. stundā saglabājās zemāka I grupas pacientiem, viņiem VAS punktu skaits bija 13,5 (8,74-22). II grupas pacientiem sāpju intensitāte bija vidēji 25 (19,25-31,75) VAS skalas punkti, un III grupas pacientiem sāpju intensitāte bija visaugstākā – 31 (23,5-37,5) punkts. Starp I, II un III grupu novērota statistiski ticama atšķirība ($p < 0,01$). Mazākā sāpju intensitāte saistīta ar lokālās anestēzijas līdzekļa darbību: ir zināms, ka bupivakaīna darbība turpinās līdz 8 stundām (10. att.).



10. attēls. Sāpju intensitāte 4. pēcoperācijas stundā, VAS

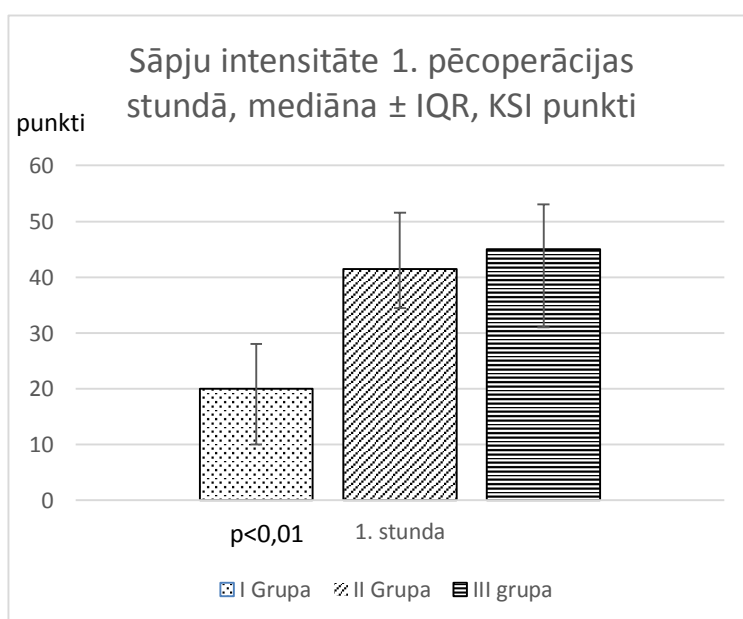
Pēcoperācijas sāpju intensitāte 1. pēcoperācijas dienā I grupas pacientiem atbilda vidēji 5 (0-11) VAS punktiem, tas ir mazāk nekā II grupā - 10 (5-15,75) punkti un III grupā - 13 (9-20) punkti ($p < 0,01$). Mazāka sāpju intensitāte operācijas dienā korelē ar mazāku sāpju intensitāti 1. pēcoperācijas dienā. Tas, savukārt, korelē ar augstāku pacienta komforta līmeni visā pēcoperācijas periodā (11. att.).



11. attēls. Sāpju intensitāte 1. pēcoperācijas dienā

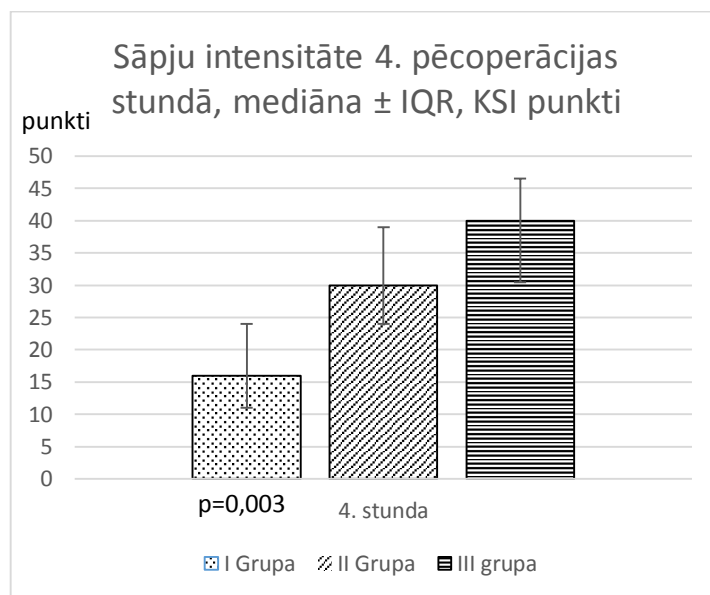
3.2.3. Pēcoperācijas sāpju intensitāte pēc kopējā sāpju indeksa

I grupas pacientiem KSI 1. pēcoperācijas stundā bija 20 (10-28) punkti, II grupas pacientiem vidējais KSI bija 41,5 (34-51) un III grupas pacientiem – 45 (31-53). Punktu skaits bija statistiski ticami ($p < 0,01$) mazāks pacientiem, kuriem tika lietota lokālā anestēzija intraoperatīvi (12. att.).



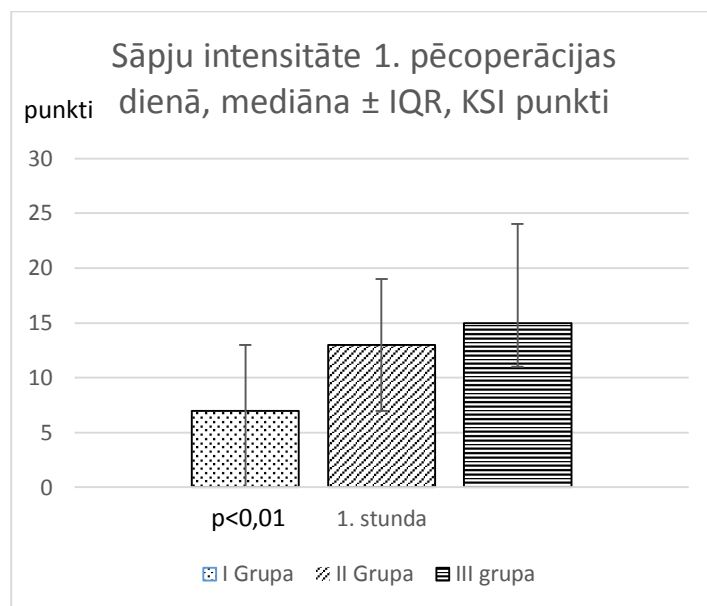
12. attēls. Sāpju intensitāte 1. pēcoperācijas stundā

I grupas pacientiem sāpju intensitāte 4. pēcooperācijas stundā pēc KSI bija statistiski ticami zemāka – sāpju indekss bija vidēji 16 (12-24) punkti. II grupas pacientiem sāpju indekss bija 30 (24-39) punkti, un visaugstākais sāpju indekss bija III grupas pacientiem – vidēji 40 (30,5-46,5) punkti, kas bija statistiski ticami ($p = 0,003$) augstākā sāpju intensitāte 4. pēcooperācijas stundā (13. att.).



13. attēls. Sāpju intensitāte 4. pēcooperācijas stundā

Sāpju intensitāte 1. pēcooperācijas dienā I grupas pacientiem bija vismazākā pēc KSI – 7 (0-13) punkti, II grupas pacientiem sāpju intensitāte bija vidēji 13 (7-19) KSI punkti, un III grupas pacientiem kopējais sāpju indekss bija vidēji 15 (11-24) punkti. II un III grupas pacientiem dati statistiski ticami atšķiras no I grupas pacientiem ($p < 0,01$), un tas liecina par mazāku sāpju intensitāti šinī pacientu grupā (14. att.).



14. attēls. Sāpju intensitāte 1. pēcoperācijas dienā, KSI

3.2.4. Pēcoperācijas gultasdienas

I grupas pacienti (pacienti ar intraoperatīvu žultspūšļa gultnes infiltrāciju ar bupivakaīnu/lidokaīnu) slimnīcā vidēji pavadīja par vienu dienu mazāk nekā II un III grupas pacienti ($p < 0,01$). Tas izskaidrojams ar zemāku pēcoperācijas sāpju intensitāti. Tika uzlabots pacientu komforta līmenis, tādā veidā panākot ātrāku izrakstīšanos no slimnīcas – samazinot hospitalizācijas laiku par vienu dienu (3. tab.).

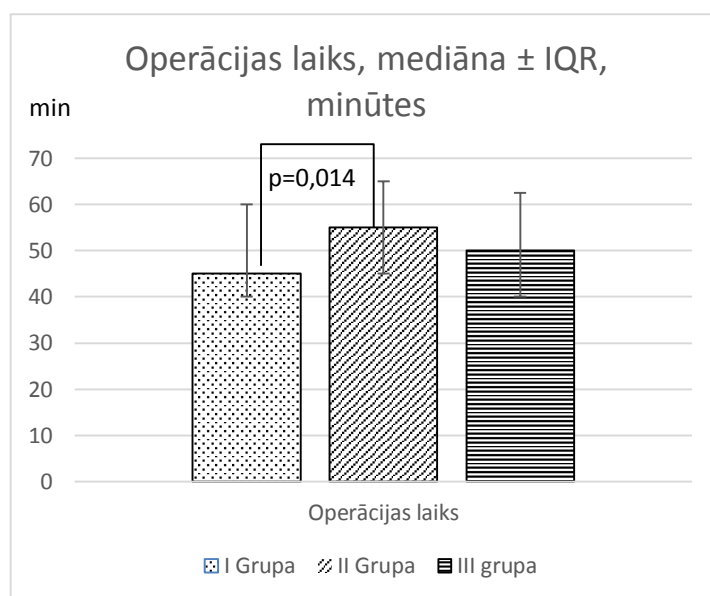
3. tabula. Pēcoperācijas gultasdienas slimnīcā (dienas)

Pacientu grupa	25 percentiles	Mediāna	75 percentiles	<i>p</i>
I grupa	1	1	1	$p < 0,01$
II grupa	2	2	2	NS
III grupa	2	2	2	

3.2.5. Vidējais operācijas laiks

Visu grupu pacientiem operācijas laiku salīdzināja ar vidējo operācijas ilgumu – 50 minūtes. I grupas pacientiem, kuriem tika veikta intraoperatīva gultnes infiltrācija

ar bupivakaīna/lidokaīna šķīdumu, operācijas laiks bija īsāks – 45 minūtes ($p = 0,014$). Salīdzinājumam II grupas pacientiem, kuriem intraoperatīvu gultnes infiltrāciju neveica, vidējais operācijas ilgums bija 55 minūtes, bet III grupas pacientiem, kuriem gultni intraoperatīvi infiltrēja ar placebo šķīdumu, vidējais operācijas laiks bija 50 minūtes. Īsāks operācijas laiks pacientiem ar intraoperatīvu šķīduma infiltrāciju žultspūšļa gultnē izskaidrojams ar vieglāku žultspūšļa sieniņas atdalīšanu no aknu audiem un mazāku asiņošanu operācijas laikā, lietojot hidrauliskās preparācijas metodi (15. att.).



15. attēls. Operācijas laiks

3.2.6. Opioīdu lietošana pēcoperācijas periodā

Izteiktu pēcoperācijas sāpju kupēšanai lietoja opioīda – 2% promedola injekcijas (1 ml). Pēcoperācijas periodā I grupas pacientiem, kuriem intraoperatīvi bija ievadīts bupivakaīna/lidokaīna šķīdums, nepieciešamība pēc opioīdiem bija statistiski ticami mazāka. Šīs grupas pacientiem parasti promedola injekcija nebija vajadzīga – vidēji (mediāna) netika veikta neviena opioīdu injekcija ($p < 0,001$). II un III grupas pacientiem pēcoperācijas periodā vidēji bija nepieciešama 1 opioīdu injekcija (4. tab.).

4. tabula. Opioīdu lietošana pēcoperācijas periodā (injekciju skaits)

Pacientu grupa	25 percentiles	Mediāna	75 percentiles	<i>p</i>
I grupa	0	0	1	$p < 0,001$
II grupa	1	1	1	NS
III grupa	1	1	1.5	

3.2.7. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana pēcoperācijas periodā

I grupas pacientiem (ar intraoperatīvu bupivakaīna/lidokaīna infiltrāciju) NSPL pēcoperācijas periodā tika lietoti salīdzinoši retāk nekā pārējās grupās – vidēji viena injekcija. II grupas pacientiem vidēji četras injekcijas un III grupas pacientiem arī vidēji četras injekcijas ($p < 0,001$). Tas liecina par mazāku sāpju intensitāti I grupas pacientiem, tādēļ attiecīgi bija vajadzīgs mazāk pretsāpju injekciju (5. tab.).

5. tabula. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana pēcoperācijas periodā (injekciju skaits)

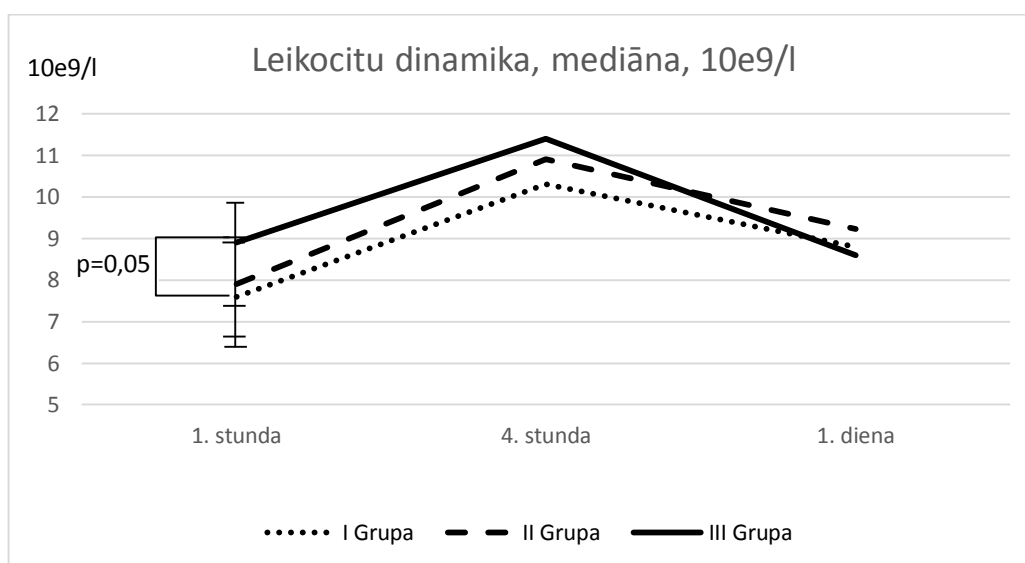
Pacientu grupa	25 percentiles	Mediāna	75 percentiles	<i>p</i>
I grupa	1	1	2	$p < 0,001$
II grupa	3	4	5	NS
III grupa	3	4	5	

3.2.8. Leikocītu dinamika pēcoperācijas periodā

I grupas pacientiem (ar bupivakaīna/lidokaīna intraoperatīvu infiltrāciju) 1. pēcoperācijas stundā leikocītu skaits bija nedaudz mazāks $7,6 (6,3-8,9) \times 10^9/l$ salīdzinājumā ar III grupas pacientiem ($p = 0,05$). Vislielāko leikocītu skaitu 1. pēcoperācijas stundā novēroja III grupas pacientiem – $8,9 (7,4-9,9) \times 10^9/l$, kuriem

bija veikta intraoperatīva placebo infiltrācija žultspūšļa gultnē. Mazāku leikocītu skaitu varētu saistīt ar vājāku iekaisuma un operācijas stresa reakciju. Leikocītu migrācija uz traumas perēkli ir agrīna hematoimūnās sistēmas atbildes reakcija uz operācijas stresu un agrīna iekaisuma reakcijas izpausme.

Leikocītu skaits 4. pēcooperācijas stundā un 1. pēcooperācijas dienā visām pacientu grupām nebija statistiski atšķirīgs. Tas liecina, ka žultspūšļa gultnes infiltrācija nepalielina lokālu traumu un iekaisuma reakciju (16. att.).



16. attēls. Leikocītu dinamikā pēcooperācijas periodā

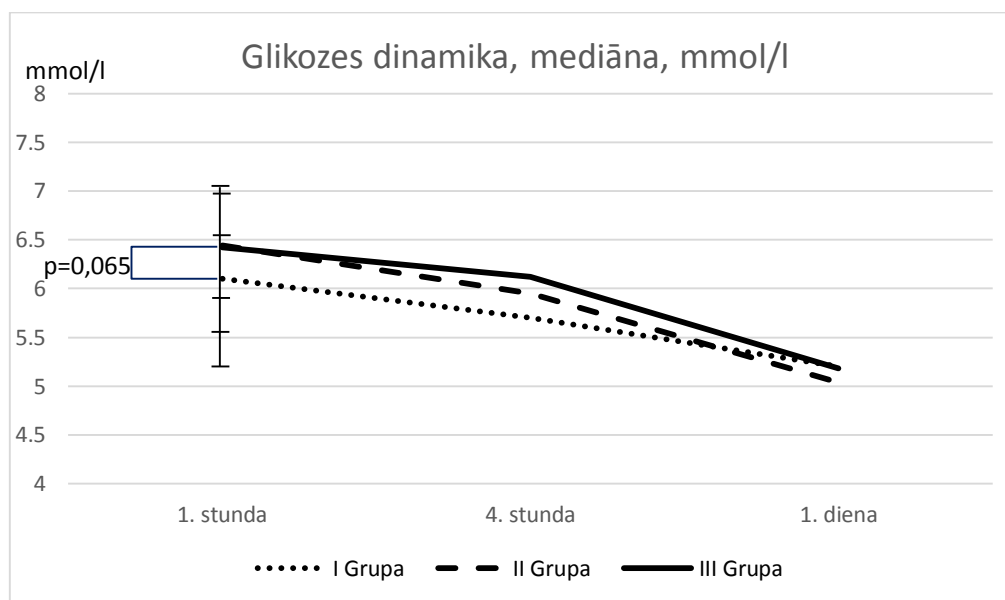
3.2.9. Glikozes dinamika pēcooperācijas periodā

1. pēcooperācijas stundā glikozes līmenis bija paaugstināts visās pacientu grupās. Dinamikā 4. pēcooperācijas stundā tas bija mazinājies, un normas robežās atgriezās 1. pēcooperācijas dienā.

I grupas (ar intraoperatīvu bupivakaīna/lidokaīna infiltrāciju) pacientiem glikozes līmenis 1. pēcooperācijas stundā bija zemāks 6,1 (5,3-6,6) mmol/l salīdzinājumā ar II grupas 6,4 (5,6-7,2) mmol/l un III grupas 6,4 (5,9-7,0) mmol/l pacientiem (p=0,065).

4. pēcoperācijas stundā viszemākais glikozes līmenis bija I grupas pacientiem – 5,7 (5,0-6,5) mmol/l: salīdzinājumam II grupā – 6,0 (5,4-7,0) mmol/l un III grupā – 6,1 (5,2-6,6) mmol/l. Šī diference nav statistiski ticama ($p = 0,254$).

1. pēcoperācijas dienā glikozes līmenis asinīs visās pacientu grupās bija līdzīgs un statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas (17. att.).



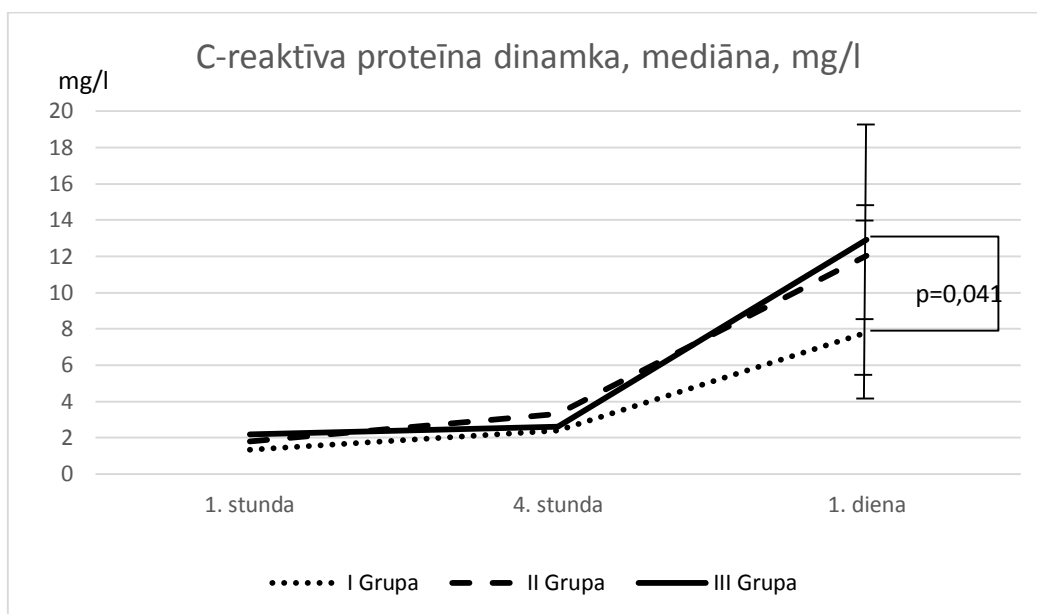
17. attēls. Glikozes dinamika pēcoperācijas periodā

3.2.10. C-reaktīvā proteīna dinamika pēcoperācijas periodā

Visu grupu pacientiem CRP 1. pēcoperācijas stundā bija normas robežās, tādēļ statistiski nozīmīga diference netika konstatēta. Tas izskaidrojams ar to, ka CRP sintēze notiek aknās un sintēzes aktivācija sākas pēc dažām stundām.

4. pēcoperācijas stundā nelielu CRP paaugstinājumu novēroja visās grupās, bet statistiski ticamas atšķirības starp tām nekonstatēja.

1. pēcoperācijas dienā CRP līmenis I grupā bija statistiski ticami zemāks – 7,8 (4,3-14,3) mg/l nekā pacientiem II un III grupā – attiecīgi 12,05 (8,2-14,0) mg/l un 12,9 (5,5-19,1) mg/l ($p = 0,041$). Zemāks CRP līmenis pēcoperācijas periodā liecina par vājāku iekaisuma reakciju. Var secināt, ka pacientiem, kuriem veica intraoperatīvu infiltrāciju ar bupivakaina/lidokaina šķīdumu, iekaisuma reakcija bija mazāk izteikta (18. att.).



18. attēls. C-reaktīvā proteīna dinamika pēcoperācijas periodā

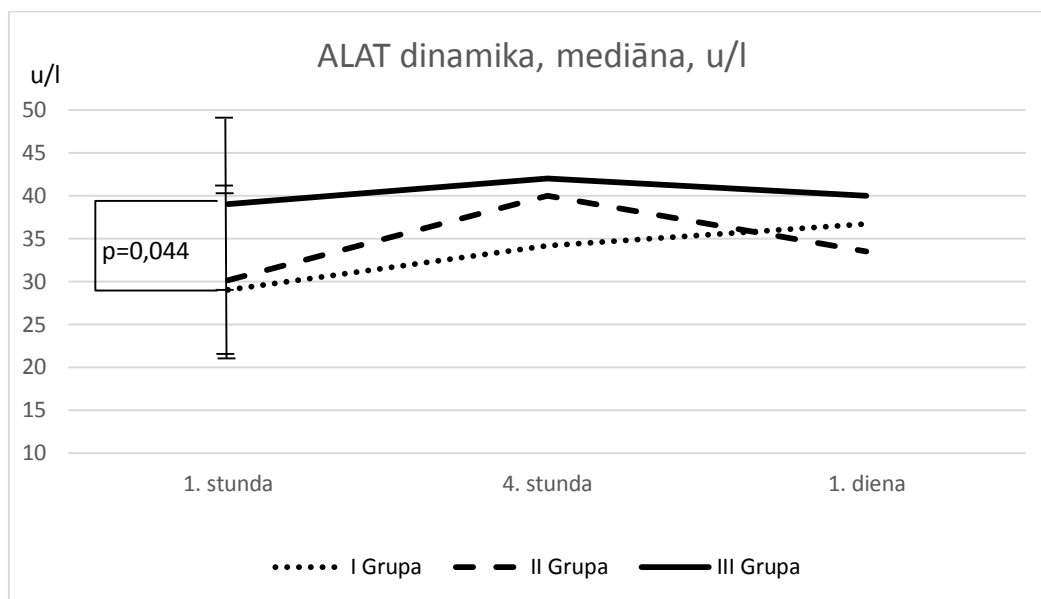
3.2.11. ALAT dinamika pēcoperācijas periodā

ALAT līmenis asinīs 1. pēcoperācijas stundā bija augstāks III grupas pacientiem (ar placebo infiltrāciju žultspūšļa gultnē) – 39,0 (29,0-49,0) u/l – salīdzinājumā ar I grupas pacientiem – 29,0 (21,8-42,0) u/l un II grupas pacientiem – 30,1 (21,5-40,8) u/l ($p=0,044$). Tas var būt saistīts ar aknu kairinājumu fizioloģiskā šķīduma infiltrācijas laikā.

Salīdzinot visas pacientu grupas, ALAT līmenis asinīs 4. pēcoperācijas stundā nebija statistiski ticami atšķirīgs.

1. pēcoperācijas dienā ALAT līmenis bija augstāks III grupas pacientiem – 40 (32,5-46,1) u/l – salīdzinājumā ar I grupas pacientiem – 36,7 (27-46,1) u/l un II grupas pacientiem – 33,5 (24,9-40,2) u/l ($p = 0,037$).

Pamatojoties uz šiem datiem, var secināt, ka bupivakaīna/lidokaīna infiltrācija neizraisa ALAT palielinājumu asinīs (19. att.).



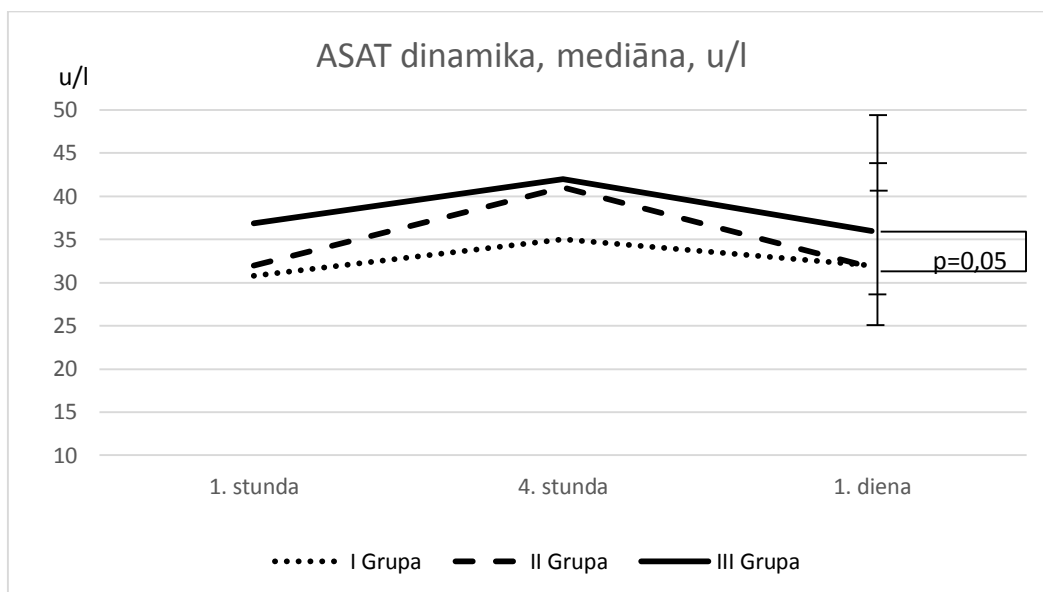
19. attēls. ALAT dinamika pēcoperācijas periodā

3.2.12. ASAT dinamika pēcoperācijas periodā

Visās pacientu grupās ASAT līmenis 1. un 4. pēcoperācijas stundā nebija statistiski ticami atšķirīgs, taču ar tendenci būt nedaudz augstākam III grupas pacientiem.

1. pēcoperācijas dienā ASAT līmenis bija augstāks III grupas pacientiem (ar placebo infiltrāciju žultspūšļa gultnē) – 36,0 (27,2-49,5) u/l, kas bija statistiski ticami augstāks nekā I grupas pacientiem – 32,0 (25,0-44,0) u/l un II grupas pacientiem – 31,8 (25,0-40,3) u/l ($p = 0,05$).

Var secināt, ka žultspūšļa gultnes infiltrācija ar bupivakaīna/lidokaīna šķīdumu neizraisa ASAT līmeņa paaugstinājumu asinīs (20. att.).



20. attēls. ASAT dinamika pēcoperācijas periodā

3.2.13. Slikta dūša, vemšana pēcoperācijas periodā

Pēcoperācijas periodā I grupā slikta dūša bija 6 (10,2%) pacientiem, vemšana – 3 (5,1%) pacientiem. II grupā slikta dūša bija 24 (49%) pacientiem un vemšana – 9 (18,4%) pacientiem.

III grupā slikta dūšu pēcoperācijas periodā novēroja 19 (57,6%) pacientiem un vemšanu – 8 (24,2%) pacientiem.

Statistiski ticami retāk sliktu dūšu un vemšanu novēroja pacientiem ar intraoperatīvu anestēzijas līdzekļa ievadīšanu žultspūšļa gultnē.

Retāku sliktas dūšas attīstību un vemšanu var saistīt ar vemšanas refleksa nomākšanu, ievadot lokālās anestēzijas līdzekli operācijas laikā (6. tab.).

6. tabula. Slikta dūša un vemšana pēcoperācijas periodā

	I Grupa		II Grupa		III Grupa	
	Pacient (%)	Pacienti (%)	p	Pacienti (%)	p	
Sl. dūša	6 (10,2%)	24 (49,0%)	<0,01	19 (57,6%)	0,01	
Vemšana	3 (5,1%)	9 (18,4%)	0,035	8 (24,2%)	0,02	

3.3. Operācijas tehnika un intraoperatīvo komplikāciju skaits

Nevienā no pētījumā iekļautajām grupām netika konstatētas intraoperatīvas komplikācijas, kas prasītu laparoskopiskās operācijas konvertāciju uz vaļēju operāciju.

Žultspūšļa sieniņas perforācija, to atdalot no aknu gultnes, biežāk notika II grupas pacientiem, kuriem veica žultspūšļa atdalīšanu no gultnes bez tās infiltrācijas – 13 (27%) gadījumos. Retāk žultspūšļa sieniņas bojājums tika konstatēts III grupā, kur žultspūšļa gultni pirms disekcijas infiltrēja ar placebo – 6 (18%) gadījumos, un I grupā, kur pirms atdalīšanas izmantoja infiltrāciju ar bupivakaīna/lidokaīna šķīdumu – 10 (17%) gadījumos. Bet šī starpība nebija statistiski ticama ($p=0,16$).

Mazāks šādu komplikāciju skaits korelē ar saudzīgāku žultspūšļa atdalīšanu no aknu gultnes, izmantojot hidrauliskas preparācijas metodes, kas ļauj samazināt žultspūšļa sieniņas bojājumu risku (7. tab.).

7. tabula. Intraoperatīvo komplikāciju skaits un konvertācija uz laparotomiju

Pacientu grupa	Konvertācija uz laparotomiju	Žultspūšļa sieniņas bojājums, %	<i>p</i>
I grupa	0	17	
II grupa	0	27	$p=0,16$
III grupa	0	18	

4. Diskusija

4.1. Pacientu grupu raksturojums

Žultsakmeņu slimība ir viena no biežākajām gremošanas trakta slimībām un visbiežāk sastopamā žultsceļu slimība. Pēc pasaules literatūras datiem, simptomātiskā žultsakmeņu slimība ir 5–10 reizes biežāka sievietēm nekā vīriešiem (Brunicardi, 2010; Gardovskis, 2013). Šī pētījuma dati sakrīt ar šo tendenci – pētījuma grupās vidēji 14–17% bija vīrieši un 83–86% sievietes.

Hronisks holecistīts ir hronisks žultspūšļa iekaisums, kam raksturīgas hroniskas mērenas sāpes labajā parībā. Hronisks holecistīts ir žultsakmeņu slimības biežākā komplikācija. Laparoskopiskā holecistektomija ir izvēles metode simptomātiskas žultsakmeņu slimības ārstēšanai (Litwin *et al.*, 2008).

Operatīvā terapija vislabākos rezultātus sniedz, ja holecistektomija tiek veikta slimības remisijas fāzē un pacients operatīvajai terapijai tiek stacionēts plānveida kārtā. Pacients pirms operācijas ambulatori veic nepieciešamās analīzes un izmeklējumus, tiek sagatavots operācijai un stacionēts slimnīcā operācijas dienā.

Visi šī pētījuma pacienti tika stacionēti plānveidā ar hronisku kalkulozu holecistītu. Pirms operācijas veiktajos izmeklējumos, pilnā asinsainā un bioķīmiskajās asins analīzēs statistiski ticamas atšķirības starp visām pētījumā iekļautajām pacientu grupām netika konstatētas. Tas liecina par vienlīdzīgu pacientu randomizāciju pētījumam. Visi pacienti tika stacionēti operācijas dienā, nakti pirms operācijas viņi pavadīja mājās, komforta apstākļos, kas ļauj izgulēties, tādā veidā samazinot pirmsoperācijas uztraukumu. Tika arī maksimāli samazināts badošanās laiks pirms operācijas. Pēdējie literatūras dati liecina, ka pacientiem pirms operācijas nepieciešams pēc iespējas samazināt uztraukumu un laiku bez barības un šķidruma uzņemšanas (White *et al.*, 2007; Kehlet, 2008).

4.2. Pēcoperācijas stresa reakcija

Pēcoperācijas stresa reakcija ir viena no svarīgākajām problēmām pēcoperācijas periodā. Samazinot pēcoperācijas stresa reakciju, uzlabojas pacienta pašsajūta, samazinās komplikāciju skaits, ārstēšanās ilgums un izmaksas.

Stresa reakcija ir komplicēta neuroendokrīna un imūnās sistēmas atbildes reakcija. Lai samazinātu pacienta ārstēšanās ilgumu stacionārā, jāapzinās un jārisina šādas galvenās problēmas: ķirurģisks stress kā atbildes reakcija uz operācijas traumu un pēcoperācijas sāpes (Wu *et al.*, 2003; Ledowski *et al.*, 2005; Jokela *et al.*, 2007; Ahonen *et al.*, 2007).

Neuroendokrīno atbildes reakciju raksturo divi galvenie patofizioloģiskie ceļi: hipotalāma-hipofizārais-adrenālais ceļš un simpato-adrenālais-medulārais ceļš (Elenkov *et al.*, 2000; Miller *et al.*, 2007; Segerstrom *et al.*, 2004).

HHA ceļš noved pie paaugstinātas stresa hormonu produkcijas. Sākumā aktivizējas hipofīzes hormonālā aktivitāte un palielinās tādu hormonu kā: kortikotropīna, somatotropīna, prolaktīna un tireotropīna sekrēcija. Ķirurģijā galvenā loma stresa atbildes reakcijā ir ACTH. ACTH stimulē kortizola sintēzi virsnieru garozā, kortizola sekrēcija palielinās jau dažas minūtes pēc operācijas un sasniedz augstāko koncentrāciju dažās stundās (Desborough, 2000). Nosakot kortizola līmeni asinīs, var spriest par pēcoperācijas stresa smagumu. Vairākos pētījumos konstatēts, ka pēcoperācijas stresa smagums pēc laparoskopiskās operācijas korelē ar kortizola līmeni asinīs (Hendolin *et al.*, 2000; Marana *et al.*, 2004; Calvo-Soto *et al.*, 2012).

Kaut arī salīdzinājumā ar vaļējām metodēm laparoskopiskā holecistektomija samazina operācijas traumu, stresa reakcija saglabājas augsta un ir salīdzināma ar vaļējām holecistektomijām (Hendolin *et al.*, 2000).

Tas saistīts ar to, ka vispārējā anestēzija nevar pilnīgi bloķēt nociceptīvos impulsus, kas aktivē stresa kaskādi. Sāpju kairinājums no operācijas lauka stimulē zemgarozas kodolus, aktivējot stresa hormonu kaskādi. Šos datus apstiprina arī fakts, ka, kombinējot reģionālo ar vispārējo anestēziju, var būtiski samazināt stresa atbildes reakciju (Calvo-Soto *et al.*, 2012).

Šī pētījuma dati liecina, ka pacientu grupai, kura saņēma intraoperatīvu lokālās anestēzijas līdzekli operācijas rajonā, ir statistiski zemāks kortizola līmenis 1. un 4. pēcoperācijas stundā nekā grupai, kurai intraoperatīvi lokāla anestēzija žultspūšļa gultnē netika veikta (II grupa), kā arī grupai, kurai tika ievadīts placebo (III grupa). Lokālā anestēzija operācijas lauka rajonā bloķē nervu impulsus no traumas vietas, tādā veidā samazinot sāpes un atbildes stresa reakciju. Tas uzlabo pēcoperācijas perioda gaitu, komforta sajūtu šajā periodā, kā arī ļauj samazināt hospitalizācijas laiku.

4.3. Pēcoperācijas sāpes

Pēc laparoskopiskās holecistektomijas sāpes ir galvenā sūdzība, kas izraisa diskomfortu, samazina pacientu mobilitāti, pagarina nepieciešamo hospitalizācijas laiku. Ņemot vērā, ka operatīvā tehnika uzlabojas un komplikāciju skaits pēc laparoskopiskām holecistektomijām samazinās, pēcoperācijas sāpju problēma izvirzās priekšgalā. Zināms, ka samazinot sāpes, pacientam uzlabojas garastāvoklis, komforta sajūta un apmierinātība ar operāciju (Louizos *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2011). Jaunākās zinātniskās publikācijas norāda, ka tikai viens no četriem pacientiem pēcoperācijas periodā saņem adekvātu analģēziju (Phillip, 2000). Ir izveidotas vairākas vadlīnijas un ārstēšanas standarti, piemēram, *New regulatory standards for the assessment and management of acute pain. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*, kur īpaši uzsvērta sāpju nepārtrauktas validācijas un ārstēšanas nepieciešamība. Sāpju izvērtēšanai izmanto sāpju novērtēšanas skalas un anketas, kuras aizpildot, pacients raksturo sāpju intensitāti un raksturu. Visbiežāk tiek izmantota vizuāli analogā sāpju skala, kurā sāpes tiek novērtētas pēc intensitātes punktu skalā no 0 līdz 100 (Bodian *et al.*, 2001; McCarthy *et al.*, 2005).

VAS skala raksturo tikai sāpju intensitāti, bet, lai aprakstītu sāpju raksturu, ir izveidotas sāpju anketas. Tajās pacienti atzīmē sāpju veidu, intensitāti, lokalizāciju. Vienā no izplatītākām sāpju anketām ir *McGill Pain Questionnaire* (Raja *et al.*, 2005). Apzinoties, ka agrīnā pēcoperācijas periodā pacientiem ir grūti aizpildīt sarežģītu anketu, mēs izveidojām modificētu aptaujas anketu, kas rada slimniekiem mazāku diskomforta līmeni. Pētījumā tika izmantota sāpju anketa, kurā kombinēta VAS skala, sāpju intensitātes skala un kopējā sāpju indeksa skala.

Pēc laparoskopiskām holecistektomijām pacienti visintensīvākās sāpes atzīmēja I. pēcoperācijas stundā. II grupā (bez lokālās infiltrācijas) šajā periodā vidējais VAS skalas punktu skaits bija 34,5, III grupā (lokāli infiltrēts placebo) – 35 punkti. Savukārt I grupas pacientiem (ar intraoperatīvu lokālu anestēziju) sāpju intensitāte I. pēcoperācijas stundā bija salīdzinoši mazāka – vidējais VAS punktu skaits – 16.

Arī 4. pēcoperācijas stundā I grupas pacientiem novēroja mazāku sāpju intensitāti nekā II un III grupas pacientiem. Starp II un III grupas pacientiem sāpju

intensitāte statistiski ticami neatšķirās. Tas liecina, ka analgētisku efektu var skaidrot ar intraperitoneāla lokālās anestēzijas līdzekļa iedarbību.

Analizējot datus ar KSI, sāpju intensitāte I grupas pacientiem bija mazāka nekā II un III grupas pacientiem. Izmaiņas KSI korelēja ar izmaiņām VAS sāpju skalā. Tas apstiprina iegūtos sāpju intensitātes datus un ļauj precīzāk raksturot sāpju līmeni pēcoperācijas periodā.

Literatūrā aprakstīti līdzīgi pētījumu rezultāti, kas sakrīt ar šī pētījuma datiem un liecina, ka intraperitoneālā anestēzija ļauj samazināt pēcoperācijas sāpju līmeni pēc laparoskopiskām holecistektomijām (Razek, 2003; Boddy *et al.*, 2006).

Jāatzīmē, ka šajā pētījumā tika lietota preventīva intraoperatīva lokālā anestēzija, kuru veica pirms žultspūšļa disekcijas no aknu gultnes. Tas ļāva bloķēt ascendējušos nociceptīvos impulsus no operācijas vietas pirms žultspūšļa izdalīšanas no aknu gultnes. Pētījuma rezultāti liecina, ka pacientiem, kuriem veic laparoskopisko holecistektomiju, preventīva intraoperatīva lokālā anestēzija būtiski samazina sāpju līmeni pēcoperācijas periodā. Tas ļauj kontrolēt sāpes pēcoperācijas periodā ar mazākām pretsāpju līdzekļu devām, uzlabot komforta sajūtu un ātrāk izrakstīt pacientus no slimnīcas ambulatorai terapijai.

4.4. Pēcoperācijas analgēzija

Pēcoperācijas sāpju kupēšanai lieto dažādu grupu medikamentus, piemēram, opioīdus, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus un lokālās anestēzijas līdzekļus. Visbiežāk tiek lietoti opioīdi. Opioīdiem ir labs pretsāpju efekts, bet tie arī izraisa vairākas nevēlamas blakusparādības, tādas kā pēcoperācijas ileuss, aizcietējumi, miegainība, elpošanas nomākums, vājums, pēcoperācijas vemšana, slikta dūša, hipotensija, urīna retence u. c. (Vila *et al.*, 2005; White *et al.*, 2007; Molina, 2007).

Opioīdu blakusefekti pēcoperācijas periodā asociējas ar palielinātu morbiditāti, ilgāku pēcoperācijas periodu, palielinātām operācijas izmaksām un pat palielinātu mortalitāti (Oderda *et al.*, 2007; Fecho *et al.*, 2009). Ņemot vērā negatīvos efektus, opioīdu lietošana pēcoperācijas periodā būtu jāsamazina, nepasliktinot pacienta komforta līmeni un nepalielinot sāpes. Pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka pacientiem ar preventīvu intraoperatīvu lokālo analgēziju opioīdu injekciju nepieciešamība pēcoperācijas periodā samazinājās vai opioīdu injekcijas vispār nebija

nepieciešamas. I grupas pacientiem, kuriem veica intraoperatīvu lokālo anestēziju, pēcooperācijas periodā opioīdu analgēzija nebija nepieciešama, savukārt III grupas pacientiem, kuriem lokāli infiltrēja placebo šķīdumu, un II grupas pacientiem, kuriem infiltrācija netika veikta, pēcooperācijas periodā visbiežāk bija nepieciešama vismaz viena opioīdu injekcija.

Otrā medikamentu grupa, kuru plaši lieto sāpju mazināšanai pēcooperācijas periodā, ir nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi. Šīs grupas medikamentiem piemīt vairāki klīniskie efekti: pretiekaisuma, analgētiskais un antipirētiskais efekts. Visiem NSPL ir līdzīgs darbības princips – fermenta ciklooksigenāzes darbības nomākšana. Pateicoties spējai samazināt prostaglandīnu un citokīnu sintēzi, tos var lietot kā potencējošus medikamentus lokālajā anestēzijā (Sinatra *et al.*, 2002).

Kaut arī NSPL ir daudzi pozitīvi efekti, tiem var būt vairāki negatīvi blakusefekti: gļotādu ulcerācija, gastrointestinālā asiņošana, samazināta trombocītu agregācija, palielināts hematomu risks, nieru disfunkcija, palielināts tādu kardiovaskulāro slimību risks kā miokarda infarkts, insults, tromboze. NSPL lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar hipovolēmiju, dehidratāciju, aknu un nieru mazspēju, sirds mazspēju (Henneberg *et al.*, 2007; Ruyte *et al.*, 2007; Sellevold, 2008).

COX inhibitoriem piemīt potenciāls veicināt asinsrites un nieru mazspēju, kā arī trombembolijas. NSPL lietošanu pēcooperācijas periodā būtu nepieciešams iespēju robežās samazināt, nodrošinot mazāku blakusefektu risku. Taču to nedrīkstētu darīt uz samazinātas sāpju kontroles rēķina.

Šī pētījuma dati liecina, ka ar intraoperatīvu lokālo anestēziju ir iespēja samazināt NSPL lietošanas daudzumu, nepalielinot sāpes pēcooperācijas periodā. Pacientiem I pētījuma grupā (ar intraoperatīvu lokālo anestēziju) nepieciešamība pēc NSPL bija zemāka salīdzinājumā ar II grupas pacientiem (bez lokālās anestēzijas) un III grupas pacientiem (placebo).

Literatūrā pētījumu rezultāti par intraperitoneālās anestēzijas efektivitāti ir atšķirīgi. Daži pētījumi apstiprina intraoperatīvas lokālās anestēzijas efektu, kas samazina pēcooperācijas analgētiķu nepieciešamību pēcooperācijas periodā, savukārt citās publikācijās nav konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp pacientiem ar intraoperatīvu lokālo anestēziju un pacientiem bez intraoperatīvas lokālās anestēzijas (Kolsi *et al.*, 2000; Jiranantararat *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2001).

Jādomā, ka pētījumu rezultātu atšķirības ir saistītas ar vairākiem faktoriem, kas ietekmē intraperitoneālās anestēzijas efektivitāti. Piemēram, anestēzijas efekts ir atkarīgs no anestēzijas līdzekļa veida, koncentrācijas, ievadīšanas devas un ievadīšanas laika.

Analizējot šī pētījuma datus, jāsecina, ka pozitīvais efekts pēcoperācijas periodā tika sasniegts, pateicoties analgētiķa ievadīšanas vietai – operācijas lauka rajonā. Šis ievadīšanas veids anestezē tieši operācijas rajonu, bloķējot sāpju impulsus un samazinot sāpes.

Svarīgs aspekts, kas ietekmē intraperitoneālās anestēzijas efektivitāti, ir ievadīšanas laiks – pirms žultspūšļa disekcijas no aknu gultnes. Tas dod iespēju bloķēt nociceptīvos impulsus pirms to rašanās, nepalielinot sāpju intensitāti.

Intraperitoneālā žultspūšļa gultnes infiltrācija ar anestēzijas līdzekli ir jauna metode, kas nav iepriekš aprakstīta starptautiskā literatūrā.

Ņemot vērā pētījumā iegūtos rezultātus, preventīvo intraperitoneālo lokālo anestēziju žultspūšļa gultnē var rekomendēt kā metodi ar labāku analgētisko efektu pēcoperācijas periodā salīdzinājumā ar intraperitoneālu lokālo anestēziju operācijas beigās.

4.5. Intraperitoneālā lokālā anestēzija un operācijas tehnika

Intraoperatīva intraperitoneālā anestēzija ir viena no lokālās anestēzijas metodēm, kas palīdz pēcoperācijas periodā samazināt sāpes.

Intraperitoneālās anestēzijas efekts ir atkarīgs no vairākiem faktoriem: ievadīšanas vietas, laika, anestēzijas līdzekļa veida un koncentrācijas.

Pēc literatūras datiem, svarīgs faktors, kas ietekmē anestēzijas efektivitāti, ir medikamenta izvēle un koncentrācija. Biežāk intraperitoneālajai anestēzijai izmanto lidokaīnu (koncentrācijā 0,15–1%), bupivakaīnu (koncentrācijā 0,1–0,5%), levobupivakaīnu (koncentrācijā 0,25%) un ropivakaīnu (koncentrācijā 0,175–0,75%).

Katram no šiem medikamentam ir savas priekšrocības un trūkumi. Piemēram, lidokaīna priekšrocība ir ātrs iedarbības sākums, bet trūkums – salīdzinoši īss darbības laiks – 1–2 stundas. Tas daudzkārt nav pietiekams adekvātai pēcoperācijas analgēzijai. Savukārt bupivakaīna iedarbība sākas vēlāk – pēc 10–20 minūtēm, bet darbības ilgums ir ievērojami ilgāks – līdz 6–8 stundām.

Šajā pētījumā intraperitoneālajai anestēzijai izmantots bupivakaīna/lidokaīna šķīdums, tādā veidā vienlaikus panākot gan ātru darbības sākumu, gan ilgāku analgētisku efektu pēcooperācijas periodā. Rezultātā pacientiem samazinājās stresa reakcija un sāpju sajūta pēcooperācijas periodā, kas liecina par šīs kombinācijas efektivitāti. Pamatojoties uz šo medikamentu kombināciju, tika izstrādāts un saņemts Latvijas Republikas patents.

Svarīgs ir anestēzijas līdzekļa ievadīšanas veids. Literatūrā ir aprakstīti dažādi intraoperatīvas intraperitoneālās anestēzijas veidi: viena vēdera dobuma rajona vai visā vēdera dobuma skalošana ar anestēzijas līdzekli, anestēzijas līdzekļa pulverizācija ar speciāliem nebulaizeriem (Alkhamesi *et al.*, 2007), operācijas zonas skalošana ar anestēzijas līdzekļiem, specifisku anestēzijas līdzekli saturošu uzsūcošo materiālu pievadīšana operācijas rajonam (Boddy *et al.*, 2006). Literatūras dati liecina, ka intraperitoneālajai anestēzijai vislielākais efekts novērots, ja anestēzijas līdzeklis operācijas vietai tiek pievadīts ar piesūcināta materiāla palīdzību, piemēram, ar hemostātisko sūkli, kas piesūcināts ar lidokaīna šķīdumu. Tas paildzina anestēzijas līdzekļa lokālo darbību un palielina anestēzijas efektu.

Šajā pētījumā tika izmantota jauna introperatīva intraperitoneālās anestēzijas metode, kura literatūrā iepriekš nav aprakstīta. Šīs metodes pamatā ir anestēzijas līdzekļa ievadīšana injekcijas veidā žultspūšļa gultnes rajonā. Infiltrācija ļauj anestēzijas līdzeklim ātri iedarboties, un tā darbība tiek prolongēta, jo audi ir infiltrēti ar anestezējošo medikamentu. Anestezējošais līdzeklis saglabājas ilgstoši, kas dod pretsāpju efektu arī pēc operācijas.

Ieviešot šo metodi praksē, tika izstrādāta jauna infiltrācijas adata, kas nodrošina medikamenta infiltrāciju bez aknas vai žultspūšļa audu bojājuma (par novitāti liecina saņemtie Latvijas Republikas un Eiropas patentu).

Veicot infiltrāciju žultspūšļa gultnes rajonā, tika izmantota hidrauliskās preparācijas metode, kas palīdz vieglāk atdalīt žultspūšļa sienīņu no aknu audiem. Šo metodi ķirurģijā izmanto, lai atdalītu cieši saistītus audus operācijas laikā, piemēram, pārdalot saaugumus vai operējot trūces. Hidrauliskā preparācija holecistektomiju laikā netiek plaši lietota, jo, punktējot žultspūšļa gultni, pastāv risks nejauši traumēt aknas virsmu vai žultspūšļa sienīņu. Pateicoties jaunajai infiltrācijas adatai, izdevās izvairīties no orgānu traumām. Šajā pētījumā grupās, kurās tika lietota žultspūšļa gultnes infiltrācija, izmantojot jauno adatu, nevienā gadījumā netika konstatēti aknu

virsmas bojājums, ko apstiprināja preparātu morfoloģiskie izmeklējumi patohistoloģijas laboratorijā.

Hidrauliskā preparācijas metode ļāva samazināt operācijas laiku, pateicoties vieglākai žultspūšļa atdalīšanai no aknu virsmas. Vidējais operācijas ilgums I grupas pacientiem (ar intraoperatīvu intraperitoneālo anestēziju) un III grupas pacientiem (ar placebo infiltrāciju) bija mazāks nekā II grupas pacientiem (bez intraoperatīvas infiltrācijas). Hidrauliskā preparācija ļauj arī samazināt žultspūšļa sienas bojājumu skaitu tā atdalīšanas laikā no aknu virsmas.

Liela nozīme anestēzijas efektivitātei ir anestēzijas līdzekļa ievadīšanas laikam. Vairāki pētījumi liecina, ka preventīvai lokālai anestēzijai – pirms ķirurģiskas disekcijas uzsākšanas – ir priekšrocības: tā bloķē sāpju impulsus no operācijas zonas un dod labāku anestēzijas efektu salīdzinājumā ar citiem anestēzijas veidiem (Pasqualucci *et al.*, 1996; Boddy *et al.*, 2006).

Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka preventīva intraoperatīvā intraperitoneālā anestēzija efektīvi samazina sāpju intensitāti un stresa līmeni pēcoperācijas periodā. Jādoma, ka, ievadot lokālās anestēzijas līdzekli operācijas lauka rajonā pirms ķirurģiskās disekcijas, samazinās nociceptīvo impulsu daudzums no operācijas rajona.

4.6. Pēcoperācijas iekaisuma reakcija

Pēcoperācijas iekaisuma reakcija attīstās kā atbildes reakcija uz operācijas traumu un operācijas stresu. Pēc laparoskopiskām holecistektomijām iekaisuma reakcija ir mazāka nekā pēc vaļējām operācijām. Tas saistīts ar mazāku operācijas traumu un mazāku vēdera priekšējās sienas bojājumu.

Iekaisuma reakcijas sākumā pirmie uz operācijas traumu reaģē neitrofilie leukocīti, kas migrē uz traumas vietu jau dažas minūtes pēc bojājuma. Neitrofili migrē caur asinsvadu sienām un intersticiālajiem audiem, vadoties pēc ķīmiskiem signāliem, tādiem kā interlikīns-8 un leukotriēns B4 (Witko-Sarsat *et al.*, 2000; Nathan, 2006). Pētījumā iegūtie dati rāda, ka 1. stundā pēc operācijas I grupas pacientiem leukocitoze ir mazāka (ar intraperitoneālu lokālo anestēziju) salīdzinājumā ar II un III grupas pacientiem. Tas liecina par mazāku leukocītu reakciju uz stresa kairinājumu. Arī 4. stundā pēc operācijas un 1. pēcoperācijas dienā I pētījuma grupas pacientiem novēro mazāku leukocitozi, bet diference nav statistiski ticama.

Ņemot vērā, ka operācijas traumas apjoms visās pētāmajās grupās bija vienāds, var secināt, ka žultspūšļa gultnes infiltrācija iekaisuma reakciju pēcoperācijas periodā nepalielina, bet pirmajā stundā pat nedaudz samazina.

Pēcoperācijas imūnās atbildes reakcijā svarīga loma ir arī akūtās fāzes proteīniem, kuri tiek sintezēti aknās. Svarīgākais no tiem ir C-reaktīvais proteīns. CRP aktivē makrofāgu un stimulē fagocitozi. Šādā veidā CRP piedalās apoptotisku un nekrotisku šūnu iznīcināšanā. CRP ir arī svarīga loma pretinfekciju imunitātē (Pepys *et al.*, 2003).

Ja ir akūta iekaisuma reakcija, CRP līmenis asinīs sāk pieaugt vidēji divas stundas pēc traumas un sasniedz maksimumu pēc 2–4 dienām. CRP pussabrukšanas periods ir aptuveni 18 stundas. To var izmantot kā marķieri, kas rāda iekaisuma smagumu un audu nekrozes plašumu. CRP pussabrukšanas periods ir konstants, tādēļ tā plazmas koncentrācijas līmenis galvenokārt ir atkarīgs no CRP produkcijas aknās, kas, savukārt, ir atkarīga no iekaisuma procesa vai traumas smaguma. Vairāki pētījumi liecina, ka CRP ir viens no prognostiskiem faktoriem, kas liecina par iespējamo komplikāciju attīstību pēcoperācijas periodā (Hall *et al.*, 2002).

Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka CRP līmenis bija praktiski nemainīgs pacientiem 1. pēcoperācijas stundā, kas izskaidrojams ar to, ka CRP sintēzes aktivācija notiek vidēji tikai divas stundas pēc operācijas traumas. Augstāko koncentrāciju asinīs CRP sasniedza 1. pēcoperācijas dienā. I grupas pacientiem (ar intraoperatīvu lokālo anestēziju) CRP līmenis bija statistiski zemāks nekā II grupas pacientiem (bez infiltrācijas) un III grupas pacientiem (placebo). Tas liecina, ka iekaisuma reakcija bija mazāka pacientiem, kuriem intraoperatīvi tika ievadīts lokālās anestēzijas līdzeklis. Ņemot vērā zemāku CRP koncentrāciju un to, ka CRP sintēze notiek aknās, var spriest, ka aknu reakcija uz disekcijas traumu ir mazāka pacientiem ar intraoperatīvu lokālo anestēziju.

Pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka intraoperatīvā anestēzija nepalielina leukocitozi, samazina CRP līmeni asinīs, nepastiprina pēcoperācijas iekaisuma reakciju un nepalielina aknas traumatisku bojājumu skaitu.

4.7. Hospitalizācijas ilgums

Laparoskopiskā holecistektomija ir viena no biežākajām operācijām plānveida ķirurģijā. Laparoskopisko holecistektomiju bieži veic dienas stacionāros, tāpēc ir svarīgi saīsināt laiku, ko pacienti pavada slimnīcā. Pēc literatūras datiem, īsāks hospitalizācijas laiks pozitīvi ietekmē pacienta rehabilitācijas un atveseļošanās procesu. Pacienta atrašanās slimnīcā ir atkarīga no multipliem faktoriem, tajā skaitā no sāpju intensitātes, pacienta komforta sajūtas un nepieciešamās ārstēšanas pēcoperācijas periodā (Kehlet, 2008). Pacienta ātrāku atveseļošanās procesu ietekmē daudzi faktori, piemēram, pirmsoperācijas premedikācija, minimāli invazīva operācijas tehnika, anestēzijas veids, pēcoperācijas analgēzija, agrīna pacientu aktivizācija, agrīna enterāla barošana u. c. (Bungdaard-Nielson *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2007). Īsākam hospitalizācijas laikam ir arī pozitīvs ekonomiskais efekts, kas ir svarīgs mūsdienu medicīnā.

Pētījumā iegūtie dati liecina, ka I grupas pacientiem, kuri saņēma intraoperatīvu lokālās anestēzijas līdzekli, vidējais hospitalizācijas ilgums bija viena diena. Salīdzinājumam II grupas pacientu (bez lokālās anestēzijas) un III grupas pacientu (placebo) vidū bija vairāk tādu, kuru ārstēšanas ilgums slimnīcā bija divas dienas. Tas, iespējams, saistīts ar labāku sāpju kontroli 1. dienā, mazāku satraukuma sajūtu un mazāku stresa līmeni pēcoperācijas periodā. Pacientiem, kuri saņēma intraoperatīvu lokālās anestēzijas līdzekli, bija nepieciešams mazāks pretsāpju līdzekļu daudzums. Tas liecina par mazāku sāpju intensitāti pēcoperācijas periodā un varētu būt viens no galvenajiem faktoriem, kas ļāva slimniekus ātrāk izrakstīt no stacionāra.

4.8. Pēcoperācijas vemšana un slikta dūša

Literatūrā pēcoperācijas slikta dūša un vemšana definēta kā slikta dūša un vemšana 24 stundu intervālā pēc operācijas. Tā ir biežākā pēcoperācijas komplikācija. Pētījumi rāda, ka PONV attīstās 20–30% pacientu (Kovac *et al.*, 2000). Pēc laparoskopiskām holecistektomijām PONV attīstās pat 53–72% pacientu (Wang *et al.*, 1999; Golubovic *et al.*, 2009). Pēcoperācijas vemšana pasliktina pacienta pašsajūtu, palielina diskomfortu un var būt iemesls prolongētai hospitalizācijai. Literatūrā

atrodami dati, ka 25% gadījumu prolongētas hospitalizācijas iemesls ir tieši PONV (Gan *et al.*, 2003).

Šī pētījuma dati liecina, ka pēcoperācijas slikta dūša II grupas pacientiem (bez intraperitoneālas anestēzijas) un III grupas pacientiem (placebo) attīstījās attiecīgi 49 un 57% gadījumu. Iegūtie rezultāti atbilst PONV biežumam, kas atrodams starptautiskā literatūrā. Savukārt I grupas pacientiem (ar intraperitoneālu anestēziju) pēcoperācijas sliktas dūšas incidence bija izteikti mazāka – 10%. Tas liecina par preventīvas intraperitoneālās infiltrācijas anestēzijas efektivitāti PONV profilaksē. Retāku PONV attīstību var izskaidrot ar to, ka lokālās anestēzijas līdzekli bloķē aferentus impulsus no operācijas lauka un samazina reflektoru vemšanas centra kairinājumu.

Šī pētījuma dati korelē ar citiem pētījumiem par intraoperatīvas intraperitoneālās anestēzijas lietošanu ar norādi par tās efektivitāti PONV profilaksei (Spirada *et al.*, 2006; Alkhamesi *et al.*, 2006; Golubovic *et al.*, 2009).

Pētījuma rezultāti ļauj secināt, ka preventīva intraperitoneāla žultspūšļa gultnes infiltrācijas anestēzija efektīvi samazina PONV un var tikt izmantota kā profilaktiska terapija pacientiem, kuriem veic laparoskopisko holecistektomiju. Tas palīdz samazināt pacienta hospitalizācijas ilgumu un iespējamās operāciju izmaksas.

Secinājumi

1. Preventīva intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija, izmantojot oriģinālo adatu ar lokālās anestēzijas līdzekli, atvieglo žultspūšļa atdalīšanu no aknu gultnes, pateicoties hidrauliskās preparācijas metodei.

2. Preventīva intraoperatīva lokālā anestēzija ar žultspūšļa gultnes infiltrāciju ar oriģinālu šķidrumu samazina stresu pacientiem pēc laparoskopiskās holecistektomijas.

3. Preventīva intraoperatīva lokālā anestēzija ar žultspūšļa gultnes infiltrāciju ar oriģinālu šķidrumu samazina pēcoperācijas sāpes pacientiem pēc laparoskopiskas holecistektomijas.

4. Preventīva intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija, izmantojot oriģinālo adatu ar lokālās anestēzijas līdzekli, samazina

- nesteroīdo pret sāpju līdzekļu lietošanu pēcoperācijas periodā,
- opioīdu lietošanu pēcoperācijas periodā.

5. Preventīva intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija, izmantojot oriģinālo adatu ar lokālās anestēzijas līdzekli, samazina pēcoperācijas vemšanu un slikto dūšu.

6. Preventīva intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija ar lokālās anestēzijas līdzekli nepagarina laparoskopiskas holecistektomijas laiku.

7. Preventīva intraoperatīva žultspūšļa gultnes infiltrācija ar lokālās anestēzijas līdzekli, izmantojot speciāli izstrādātu infiltrācijas adatu, nepalielina intraoperatīvu komplikāciju risku, un tā ir droša metode.

Literatūra

1. Achar, S., Kundu, S. (2002). Principles of office anesthesia: part I. Infiltrative anesthesia. *Am Fam Physician*, **66** (1), 91-94.
2. Ahonen, J., Jokela, R., Uutela, K., Huiku, M. (2007). Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *Br J Anaesth*, **98** (4), 456-461.
3. Akural, E. I., Salomaki, T. E., Bloigu, A. H. (2004). The effects of pre-emptive epidural sufentanil on human immune function. *Acta Anaesthesiol Scand*, **48**, 750-755.
4. Alkhamesi, N. A., Peck, D. H., Lomax, D., Darzi, A. W. (2007). Intraperitoneal aerosolization of bupivacaine reduces postoperative pain in laparoscopic surgery: a randomized prospective controlled double-blinded clinical trial. *Surg Endosc*, **21** (4), 602-606.
5. Angst, M. S., Clark, J. D. (2006). Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, **104**, 570-587.
6. Apfel, C. C., Kranke, P., Katz, M. H. (2002). Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*, **88**, 659-668.
7. Apfelbaum, J. L., Chen, C., Mehta, S. S., Gan, T. J. (2003). Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*, **97**, 534-540.
8. Becker, D. E., Reed, K. L. (2012). Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*, **59** (2), 90-101.
9. Bellows, C. F., Berger, D. H., Crass, A. R. (2005). Management of Gallstones. *Am Fam Physician*, **15**, 673-642.
10. Ben-David, B., Rawa, R. (2002). Complications of neuraxial blockade. *Anesthesiol Clin North America*, **20** (3), 669-693,
11. Bengmark, S. (2006). Bioecological Control of Inflammation and Infection in Critical Illness. *Anest Clin of North America*, **24**, 325-337.

12. Boddy, A. P., Mehta, S., Rhodes, M. (2006). The Effect of Intraperitoneal Local Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia*, **103** (3), 682-688.
13. Bodian, C. A., Freedman, G., Hossain, S., Eisenkraft, J. B., Beilin, Y. (2001). The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology*, **95** (6), 1356-1361.
14. Braga, A. F., Frias, J. A., Braga, F. S., Pereira, R. I., Titotto, S. M. (2013). Spinal anesthesia for elective cesarean section: use of different doses of hyperbaric bupivacaine associated with morphine and clonidine. *Acta Cir Bras*, **28** (1), 26-32.
15. Brand, J. M., Frohn, C., Luhm, J., Kirchner, H., Schmucker, P. (2003). Early alterations in the number of circulating lymphocyte sub-populations and enhanced proinflammatory immune response during opioid-based general anesthesia. *Shock*, **20**, 213-217.
16. Brasca, A., Berli, D., Pezzotto, S. M. (2002). Morphological and demographic association of biliary symptoms in subjects with gallstones: Findings from population-based survey in Rosario. *Argentina Dig Liver Dis*, **34**, 577-578.
17. Brunicardi, F. C. (2010). *Schwartz's Principles of Surgery. 9thed.* The McGraw-Hill Companies, Inc. USA. 1866 pp.
18. Bundgaard-Nielson, M., Holte, K., Secher, N. H., Kehlet, H. (2007). Monitoring of peri-operative fluid administration by individualised goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*, **51**, 331-340.
19. Buunen, M., Gholghesaei, M., Veldkamp, R., Maijer, D. W., Bonjer, H. J., Bouvy, N. D. (2004). Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc*, **18** (7), 1022-1028.
20. Buvanendran, A., Kroin, J. S. (2009). Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, **22**, 588-593.
21. Buvanendran, A., Kroin, J. S., Della Valle, C. J., Kari, M., Moric, M., Tuman, K. J. (2010). Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*, **110**, 199-207.
22. Buvanendran, A., Kroin, J. S., Tuman, K. J. (2003). Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management

- and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. *JAMA*. **290**, 2411-2418.
23. Calvo-Soto, P., Martinez-Contreras, A., Trujillo-Hernandez, B., Peraza-Garay, F. J., Vasquez, C. (2012). Spinal-General Anaesthesia Decreases Neuroendocrine Stress Response in Laparoscopic Cholecystectomy. *The Journal of International Medical Research*, **40**, 657-665.
 24. Carr, D. B., Goudas, L. C. (1999). Acute pain. *Lancet*, **353**, 2051-2058.
 25. Celerier, E., Rivat, C., Jun, Y. (2000). Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, **92**, 465-472.
 26. Christopher, L. W., Srinivasa, N. R. (2011). Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet*, **377** (9784), 2215-2225.
 27. Chu, L. F., Angst, M. S., Clark, D. (2008). Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain*, **24**, 479-496.
 28. Conaghan, P., Maxwell-Armstrong, C., Bedforth, N., Gornall, C., Baxendale, B., Hong, L.L., Carty, H.M., Acheson, A.G. (2010). Efficacy of transversus abdominis plane blocks in laparoscopic colorectal resections. *Surg Endosc*, **24**(10), 2480-2484.
 29. Cox, B., Durieux, M. E., Marcus, M. A. E. (2003). Toxicity of local anaesthetics. *Best practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **17** (I), 111-136.
 30. Crystal, C. S., Blankenship, R. B. (2005). Local anesthetics and peripheral nerve blocks in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*, **23** (2), 477-502.
 31. Csikesz, N., Ricciardi, R., Tseng, J. F., Shah, S. A. (2008). Current status of surgical management of acute cholecystitis in the United States. *World J Surg*, **32** (10), 2230-2236.
 32. De Tommaso, O., Caporuscio, A., Tagariello, V. (2002). Neurological complications following central neuraxial blocks: are there predictive factors? *Eur J Anaesthesiol*, **19** (10), 705-716.
 33. Deborah, B., Grainne, N., George, H. (2004). Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, **4** (5), 144-147.

34. Della Corte, C., Falchetti, D., Nebbia, G., Calacoci, M., Pastore, M., Francavilla, R. (2008). Management of cholelithiasis in Italian children. A national multicenter study. *World J Gastroenterol*, **14**, 1383-1388.
35. Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, **85**, 109-117.
36. Desborough, J. P., Hall, G. M. (1993). Endocrine response to surgery. Review In. *Kaufman L. Anaesthesia*, **10**, 131-148.
37. Edwards, R. (1997). Thyroid and parathyroid disease. *Int Anesthesiol Clin*, **35**, 63-83.
38. Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P., Vizi, E. S. (2000). The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*, **52** (4), 595-638.
39. Etezadi, F., Karimi, Y. K., Ahangary, A., Shokri, H., Imani, F., Safari, S., Khajavi, M. R. (2013). The effect of needle type, duration of surgery and position of the patient on the risk of transient neurologic symptoms. *Anesth Pain Med*, Spring, **2** (4), 154-158.
40. Fecho, K., Jackson, F., Smith, F., Overdyk, F. J. (2009). In-hospital resuscitation: opioids and other factors influencing survival. *Ther Clin Risk Manag*, **5**, 961-968.
41. Festi, D., Dormi, A., Capodicasa, S., Staniscia, T., Attili, A. F., Loria, P., Pazzi, P., Mazzella, G., Sarma, C., Roda, E., Colecchia, A. (2008). Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol*, **14** (34), 5282-5289.
42. Fletcher, D. R. (2001). Gallstones. Modern management. *Aust Fam Physician*, **30**, 441-443.
43. Fowler, S. J., Symons, J., Sabato, S., Myles, P. S. (2008). Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*, **100** (2), 154-164.
44. Franke, A., Lante, W., Kurig, E., Zöller, L. G., Weinhold, C., Markewitz, A. (2006). Hyporesponsiveness of T cell subsets after cardiac surgery: a product of altered cell function or merely a result of absolute cell count changes in peripheral blood ? *Eur J Cardiothorac Surg*, **30** (1), 64-71.

45. Frasco, P. E., Sprung, J., Trentman, T. L. (2005). The impact of the joint commission for accreditation of healthcare organizations pain initiative on perioperative opiate consumption and recovery room length of stay. *Anesth Analg*, **100**, 162-168.
46. Gan, T. J. (2006). Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, **102**, 1884-1898.
47. Gan, T. J., Meyer, T., Apfel, C. C., Chung, F., Davis, P. J., Eubanks, S. (2003). Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, **97**, 62-71.
48. Gardovskis, J. (2013). *Ķirurgija*. 2. izd. Riga Stradins Universty. Riga. pp. 1013.
49. Glantzounis, G. K., Tselepis, A. D., Tambaki, A. P., Trikalinos, T. A., Manataki, A. D., Galaris, D. A., Tsimoyiannis, E. C., Kappas, A. M. (2001). Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plazma. *Surgical Endoscopy*, **15** (11), 1315-1319.
50. Glantzounis, G. K., Tsimaris, I., Tselepis, A. D. (2005). Alterations in Plasma Oxidative Stress Markers After Laparoscopic Operations of the Upper and Lower Abdomen. *Angiology*, **56** (4), 459-465.
51. Golan, D. E. (2008). *Principles of Phamacology: The Pathophyssiologic Basis of Drug Therapy*. 2nd ed. Baltimore, MD, Lippincott Williams & Wilkins, 985 pp.
52. Golubovic, S., Golubovic, V., Sotosek Tokmadzic, V. (2009). Intraperitoneal Analgesia For Laparoscopic Cholecystectomy. *Periodicum Biologorum Udc.*, **111** (2), 263-266.
53. Golubovska, I., Vanags, I. (2008). Anaesthesia and stress response to surgery. *Proc Latv Acad Sci*, **624** (B)/5, 141-147.
54. Grainne, N. (2005). Hormonal and metabolic responses to trauma. *Anaest Int Care Med*, **6** (9), 313-314.
55. Hall, G. M., Salmon, P. (2002). Physiological and psychological influences on postoperative fatigue. *Anesth. Analg*, **95**, 1446-1450.
56. Heavner, J. E. (2007). Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*, **20** (4), 336-342.

57. Hendolin, H. I., Pääkönen, M. E., Alhava, E. M., Tarvainen, R., Kemppinen, T., Lahtinen, P. (2000). Laparoscopic or Open Cholecystectomy: A Prospective Randomised Trial to Compare Postoperative Pain, Pulmonary Function, and Stress Response. *Eur J Surg*, **166**, 394-399.
58. Henneberg, S. W., Nilsson, L. B. (2007). Acute paediatric pain. Review. *Current Anaesth & Crit Care*, **18**, 126-134.
59. Hobson, A. R., Aziz, Q. (2003). Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease. *News Physiol Sc*, **18**, 109-114.
60. Issioui, T., Klein, K. W., White, P. F., Watcha, M. F., Skrivanek, G. D., Jones, S. B., Hu, J., Marple, B. F., Ing, C. (2002). Cost-efficacy of rofecoxib versus acetaminophen for preventing pain after ambulatory surgery. *Anesthesiology*, **97**, 931-937.
61. Janicki, P. K., Vealey, R., Liu, J., Escajeda, J., Postula, M., Welker, K. (2011). Genome-wide association study using pooled DNA to identify candidate markers mediating susceptibility to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, **115**, 54-64.
62. Jiranantararat, V., Rushatamukayanunt, W., Lert-akyamanee, N. (2002). Analgesic effect of intraperitoneal instillation of bupivacaine for postoperative laparoscopic cholecystectomy. *J Med Assoc Thai*, **85**, S, 897-903.
63. Jokela, R., Ahonen, J., Valijus, M., Seppälä, T., Korttila, K. (2007). Premedication with controlled-release oxycodone does not improve management of postoperative pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth*, **98** (2), 255-260.
64. Joly, V., Richebe, P., Guignard, B. (2005). Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, **103**, 147-155.
65. Kang, H., Kim, B. G. (2010). Intraperitoneal ropivacaine for effective pain relief after laparoscopic appendectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Int Med Res*, **38** (3), 821-832.
66. Kehlet, H. (1997). Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*, **78**, 606-617.
67. Kehlet, H. (2008). Fast-track colorectal surgery. *Lancet*, **371**, 791-793.

68. Kolsi, K., Ghozzi, H., Masmoudi, A. (2000). Intraperitoneal lignocaine for analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Acute Pain*, **3**, 200-205.
69. Kovac, A. L. (2000). Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*, **59**, 213-243.
70. Lagan, G., McClure, H. A. (2004). Review of local anaesthetic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care*, **15**, 247-254.
71. Ledowski, T., Bein, B., Hanss, R., Paris, A., Fudickar, W., Scholz, J., Tonner, P. H. (2005). Neuroendocrine Stress Response and Heart Rate Variability: A Comparison of Total Intravenous Versus Balanced Anesthesia. *Anesth Analg*, **101**, 1700-1705.
72. Lee, I. O., Kim, S. H., Kong, M. H. (2001). Pain after laparoscopic cholecystectomy: the effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine. *Can J Anaesth*, **48**, 545-550.
73. Lee, J. H., Lee, B. N., Lee, M. Y., An, X., Han, S. H. (2013). The significance of tibial and common peroneal nerves in nerve blocks. *Surg Radiol Anat*, **35** (3), 211-215.
74. Lefrant, J. Y., Muller, L., de La Coussaye, J. E., Lalourcey, L., Ripart, J., Peray, P. A., Mazoit, X., Dauzat, M., Sassine, A., Eledjam, J. J. (2003). Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets. *Anesthesiology*, **98** (1), 96-103.
75. Li, Y., Eitan, S., Wu, J. (2003). Morphine induces desensitization of insulin receptor signaling. *Mol Cell Biol*, **23**, 6255-6266.
76. Litwin, D. E., Cahan, M. A. (2008). Laparoscopic cholecystectomy. *Surg Clin North Am*, **88** (6), 1295-1313.
77. Liu, S. S., Wu, C. L. (2007). Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg*, **104**, 689-702.
78. Louizos, A. A., Hadzilia, S. J., Leandros, E., Kouroukli, I. K., Georgiou, L. G., Bramis, J. P. (2005). Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A placebo-controlled double-blind randomized trial of preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine 0.25%. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*, **19** (11), 1503-1506.

79. Lyons, F. M., Meeran, K. (1997). The physiology of the endocrine system. *Int Anesthesiol Clin*, **35**, 1-21.
80. Manchikanti, L., Fellows, B., Ailinani, H., Pampati, V. (2010). Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician*, **13**, 401-435.
81. Marana, E., Annetta, M. G., Marana, R. (2004). Neuroendocrine stress response in laparoscopic surgery for benign ovarian cyst. *Can J Anaesth*, **51**, 943-944.
82. Marret, E., Kurdi, O., Zufferey, P., Bonnet, F. (2005). Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, **102**, 1249-1260.
83. Mayer, E. M., Gebhart, G. F. (1994). Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterol*, **107**, 207-293.
84. McCarthy, M. Jr., Chang, C. H., Pickard, A. S., Giobbie-Hurder, A., Price, D. D., Jonasson, O., Gibbs, J., Fitzgibbons, R., Neumayer, L. (2005). Visual analog scales for assessing surgical pain. *J Am Coll Surg*, **201** (2), 245-252.
85. Meek, I. L., van de Laar, M. A. F. J., Vonkeman, H. E. (2010). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals*, **3**, 2146-2162.
86. Miller, G. E., Chen, E., Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol. Bull*, **133**, 25-45.
87. Moiniche, S., Romsing, J., Dahl, J. B., Tramer, M. R. (2003). Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*, **96**, 68-77.
88. Molina, P. E. (2006). Opioids and opiates: analgesia with cardiovascular, haemodynamic and immune implications in critical illness. *Journal of Internal Medicine*, **259**, 138-154.
89. Nakeeb, A., Comuzzie, A. G., Martin, L., Sonnenberg, G. E., Swartz-Basile, D., Kissebah, A. H., Pitt, H. A. (2002). Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg*, **235**, 842-849.
90. Nathan, C. (2006). Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nature Reviews Immunology*, **6**, 173-182.

91. Nicolson, N., Storms, C., Ponds, R., Sulon, J. (1997). Salivary cortisol levels and stress reactivity in human aging. *J. Gerontol. A, Biol. Sci. Med. Sci.*, **52**, 68-75.
92. Nilsson, U. (2009). The effect of music intervention in stress response to cardiac surgery in a randomized clinical trial. *Heart Lung*, **38** (3), 201-207.
93. Nilsson, U., Unosson, M., Rawal, N. (2005). Stress reduction and analgesia in patients exposed to calming music postoperatively: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, **22** (2), 96-102.
94. Nimmo, S. M. (2004). Benefit and outcome after epidural analgesia. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, **4** (2), 44-47.
95. Oderda, G. M., Said, Q., Evans, R. S. (2007). Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother*, **4** (3), 400-406.
96. Ogawa, K., Hirai, M., Katsube, T., Murayama, M., Hamaguchi, K., Shimakawa, T., Nritake, Y., Hosokawa, T., Kajiwara, T. (2000). Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*, **127** (3), 329-336.
97. Pasqualucci, A., Verena, D. A., Contardo, R., Colo, F., Terrosu, G., Donini, A., Pasetto, A., Bresadola, F. (1996). Preemptive Analgesia: Intraperitoneal Local Anesthetic in Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Anesthesiology*, **85** (1), 11-20.
98. Peck, T. E., Hill, S. (2008). *Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care*. 3 ed. Cambridge University Press, 390 pp.
99. Pepys, M. B., Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, **111** (12), 1805-1812.
100. Philip, B. K., Reese, P. R., Burch, S. P. (2002). The economic impact of opioids on postoperative pain management. *J Clin Anesth*, **14** (5), 354-364.
101. Phillip, D. M. (2000). JCAHO Pain management standards are unveiled. *JAMA*, **284**, 428-429.
102. Raja, S. N., Melzack, R. (2005). The McGill Pain Questionnaire From Description to Measurement. *Anesthesiology*, **103** (1), 199-202.
103. Razek, E. A. (2003). Intraperitoneal levobupivacaine for analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Egyptian J Anaesth*, **19**, 249-254.

104. Remy, C., Marret, E., Bonnet, F. (2005). Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*, **94**, 505-513.
105. Ritsema, T. S., Kelen, G. D., Pronovost, P. J., Pham, J. C. (2007). The national trend in quality of emergency department pain management for long bone fractures. *Acad Emerg Med*, **14**, 163-169.
106. Rorarius, M. G. F., Kujansuu, E., Baer, G. A., Suominen, P., Teisala, K., Miettinen, A., Ylitalo, P., Laippala, P. (2001). Laparoscopically assisted vaginal and abdominal hysterectomy: comparison of postoperative pain, fatigue and systemic response. A case-control study. *European Journal of Anaesthesiology*, **18**, 530-539.
107. Rugeyte, D., Karbonskiene, A. (2007). Postoperative analgesia in paediatric practice. *Acta medica Lithuanica*, suppl. 10, 38-39.
108. Sanders, G., Kingsnorth, A. N. (2007). Gallstones. *BMJ*, **335**, 296-299.
109. Sawyer, J., Febbraro, S., Masud, S., Ashburn, M. A., Campbell, J. C. (2009). Heated lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth*, **102** (2), 210-215.
110. Segerstrom, S. C., Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*, **130**, 601-630.
111. Sellevold, O. M. (2008). Perioperative management of the cardiac patient in non-cardiac surgery – options for a difficult patient group. *Proc Latv Acad Sc*, **62**, suppl. #4/5, 142-144.
112. Sheeran, P., Hall, G. M. (1997). Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth*, **78**, 201-219.
113. Sinatra, R. (2002). Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. *J Pain Symptom Manage*, **24**, suppl. 1, S18-S27.
114. Sinclair, D. R., Chung, F., Mezei, G. (1999). Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*, **91**, 109-118.
115. Solovyova, O., Lewis, C. G., Abrams, J. H., Grady-Benson, J., Joyce, M. E., Schutzer, S. F., Arumugam, S., Caminiti, S., Sinha, S. K. (2013). Local infiltration analgesia followed by continuous infusion of local anesthetic

- solution for total hip arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Am*, **95** (21), 1935-1941.
116. Sommer, M., de Rijke, J. M., van Kleef, M. (2008). The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol*, **25**, 267-274.
 117. Sripada, S., Roy, S., Mathur, M., Hamilton, M., Cranfield, K., Bhattacharya, S. (2006). A prospective double-blind randomised controlled trial of intraoperative pelvic instillation with bupivacaine for management of pain following laparoscopy and dye. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **113**, 835-838.
 118. Tilbrook, A. J., Turner A. I., Clarke, I. J. (2000). Stress and reproduction: central mechanisms and sex differences in non-rodent species. *Stress*, **5** (2), 83-100.
 119. Van den Bosch, J. E., Moons, K. G., Bonsel, G. J., Kalkman, C. J. (2005). Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*, **100**, 1525-1532.
 120. Veenhof, A. A., Vlug, M. S., van der Pas, M. H., Sietses, C., van der Peet, D. L., de Lange-de Klerk, E. S., Bonjer, H. J., Bemelman, W. A., Cuesta, M. A. (2012). Surgical Stress Response and Postoperative Immune Function After Laparoscopy or Open Surgery With Fast Track or Standard Perioperative Care: A Randomized Trial. *Annals of Surgery*, **255** (2), 216-221.
 121. Venneman, N. G., Buskens, E., Besselink, M. G. (2005). Management of gallstones. *Am Fam Physician*, **15**, 637-642.
 122. Vetrhus, M., Soreide, O., Solhaug, J. H., Nesvik, I., Ondenaa, K. (2002). Symptomatic, non-complicated gall bladder stone disease. Operation or observation? A randomised clinical study. *Scand J Gastroenterol*, **37**, 834-839.
 123. Vila, H., Smith, R. A., Augustyniak, M. J. (2005). The efficacy and safety of pain management before and after implementation of hospital-wide pain management standards: is patient safety compromised by treatment based solely on numerical pain ratings? *Anesth Analg*, **101**, 474-480.
 124. Wang, J. J., Ho, T., Lin, Y. H., Lee, S. C., Liaoand, Y. C., Ho, C. M. (1999). Dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*, **83** (5), 772-775.

125. Weber, D. M. (2003). Laparoscopic surgery: An excellent approach in elderly patients. *Arch Surg*, **138** (10), 1083-1088.
126. Wesselmann, U. (2001). Interstitial cystitis: a chronic visceral pain syndrome. *Urology*, **57** (6), Suppl. 1, 32-39.
127. White, P. F., Kehlet, H. (2007). Improving pain management: are we jumping from the frying pan into the fire? *Anesth Analg*, **105**, 10-12.
128. White, P. F., Kehlet, H., Neal, J. M., Schricker, T., Carr, D. (2007). The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg*, **104**, 1380-1396.
129. Witko-Sarsat, V., Rieu, P., Descamps-Latscha, B., Lesavre, P., Halbwachs-Mecarelli, L. (2000). Neutrophils: Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects. *Laboratory Investigation*, **80**, 617-653.
130. Wong, C. A., Ratliff, J. T., Sullivan, J. T., Scavone, B. M., Toledo, P., McCarthy, R. J. (2006). A randomized comparison of programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for labor analgesia. *Anesth Analg*, **102** (3), 904-909.
131. Wong, D. M., Gledhill, S., Thomas, R., Barrington, M. J. (2009). Sonographic location of the radial nerve confirmed by nerve stimulation during axillary brachial plexus blockade. *Reg Anesth Pain Med*, **34** (5), 503-507.
132. Wu, C. L., Cohen, S. R., Richman, J. M. (2005). Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*, **103**, 1079-1088.
133. Wu, C. L., Naqibuddin, M., Rowlingson, A. J., Lietman, S. A., Jermyn, R. M., Fleisher, L. A. (2003). The Effect of Pain on Health-Related Quality of Life in the Immediate Postoperative Period. *Anesth Analg*, **97**, 1078-1108.
134. Wu, C. L., Raja, S. N. (2011). Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet*, **377** (9784), 2215-2225.
135. Zaric, D., Christiansen, C., Pace, N. L., Punjasawadwong, Y. (2005). Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with lidocaine versus other local anesthetics: a systematic review of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*, **100** (6), 1811-1816.

136. Zaslansky, R., Hertz, D., Brill, S., Or, J., Meissner, W., Halpern, P. (2010). Tracking the effects of policy changes in prescribing analgesics in one emergency department: a 10-year analysis. *Eur J Emerg Med*, **17**, 56-58.
137. Zura, M., Sakic, K., Malenica, B., Vrbanovic, V. (2009). Immune response to surgical stress in spinal anaesthesia. *Periodicum Biologorum*, **111** (2), 193-196.

Publikācijas un patenti.

1. I.Ivanovs, M.Mihelsons, V.Boka. (2012) Stress response to surgery and possible ways of its correction. *Proceedings Of The Latvian Academy Of Sciences*. Section B, Vol. 66, **6** (681), 225-233.

2. I.Ivanovs, M. Mihelsons, V. Boka, S. Roga, M. Saba. (2012) The use of local anaesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *LU Zinātniski raksti*. **788**, 47-54.

2. V. Voicehovskis, G. Ancāne, J. G. Voicehovska, G. Orlikovs, J. Karpovs, I. Ivanovs, A. Diesters, A. Ancāns, A. Silova, T. Ivaščenko, J. Micāns, N. Vaivads, L. Umnova. Oxidative Stress Parameters In Posttraumatic Stress Disorder Risk Group Patients *Proceedings Of The Latvian Academy Of Sciences*. Section B, Vol. 66 (2012), No. **6** (681), 242-250.

3. I.Ivanovs, M.Mihelsons, V.Boka, M.Saba, D.Nagobade, M.Dabola, S.Roga. (2012) „Anestezējošs līdzeklis cieši savienotu iekšējo orgānu virsmu hidrauliski atdalīšanai”. Patents LV 14498 B. Latvija 20.09.2012.

4. I.Ivanovs, M.Mihelsons, V.Boka, M.Saba (2012) “Žultspūšļa gultnes infiltrācijas adata”. Patents LV 14475 B. Latvija. Int.Cl. A61B17/34. 20.06.2012.

5. I.Ivanovs, M.Mihelsons, V.Boka (2012) “Needles For Medical Purposes”. Ohm – Office For Harmonisation In The Internal Market. European Patent No.001972597-0001. Registered 09.01.2012.

Konferencēs, tēzes.

1. I.Ivanovs, S.Roga, M.Mihelons, M.Saba. (2012). Žultspūšļa sienas patohistoloģiskā izpēte pēc žultspūšļa gultnes infiltrācijas laparoskopisku holecistektomiju gadījumos. RSU Zinātniskā konferencē. Latvija. Rīga. 29.03.2012.-30.03.2012.
- 2 I.Ivanovs, M.Mihelons, V.Boka. (2012). Preemptive Gallbladder Bed Infiltration with Local Anaesthetics before Gallbladder Dissection in Laparoscopic Cholecystectomy. 20th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Beļģija. Brisele. 20.06.2012.-23.06.2012.
3. I.Ivanovs, M.Mihelons, V.Boka. Local Anaesthetics in Fast-Track Laparoscopic Cholecystectomy. (2012). 7th Congress of Baltic Association of Surgeons. 27.09.2012.-29.09.2012
4. S.Roga, J.Voicehovska, G.Orlikovs, I.Ivanovs. (2013). The composition that restores hepatocytes in case of toxic liver damage. 25th European Congress fo Pathology. Portugāle. Lisabona. 31.08.2013.-04.09.2013.
5. I.Ivanovs, M.Mihelons, V.Boka. (2014). The Analgesic Effect of Preemptive Gallbladder Bed Infiltration with Local Anaesthetics in Laparoscopic Cholecystectomy. Minimally Invasive Surgery Week 2014. USA, Las Vegas. 10.09.2014.-13.09.2014.

Pielikumi

Sāpju intensitātes anketa

Pacienta vārds, uzvārds

Datums, laiks

Sāpju raksturs	Nav (0)	Vieglas (1)	Mērēnas (2)	Stipras (3)
1. Pulsējošas				
2. Šaujošas				
3. Durošas				
4. Asas				
5. Krampjainas				
6. Grauzošas				
7. Dedzinošas				
8. Sūrstošas				
9. Spiedošas				
10. Vājas				
11. Plēsošas				
12. Nogurdinošas				
13. Sāpes ar sliktu dūšu				
14. Šausmīgas				
15. Nežēlīgas				

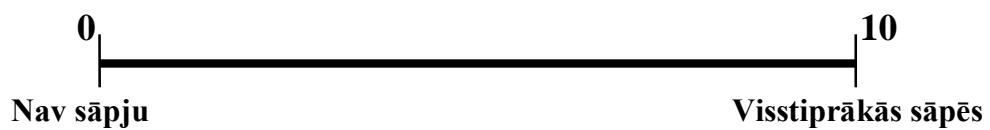
Sāpju indekss (SI): _____

Sāpju intensitātes skala (SIS):

- 0- nav sāpju**
- 1- vieglas sāpes**
- 2- sāpes, kas rada diskomfortu**
- 3- sāpes, kas traucē**
- 4- briesmīgas sāpes**
- 5- nepanesamas sāpes**

SIS: _____

Vizuāli analogā skala (VAS):



Kopējais sāpju indekss (KSI): _____