

DOI: 10.31636/pmju.v5i4.3

Влияние однократного применения габапентина перед хирургическим вмешательством в онкоурологии на интенсивность ранней послеоперационной боли

Лесной И. И., Климчук Л. В.

ГУ "Национальный институт рака", отделение анестезиологии и интенсивной терапии, г. Киев

Резюме. Цель исследования: оценить интенсивность ранней послеоперационной боли после однократного предоперационного введения габапентина при хирургических вмешательствах в онкоурологии.

Материалы и методы. Больные были рандомизированы на две группы по 25 человек: больные в группе 1 (Гр. 1) для премедикации на ночь получали габапентин в дозе 300 мг, а в группе 2 (Гр. 2) больные не получали габапентин. Проводилась оценка потребности в пропофоле во время анестезии, потребности в фентаниле во время анестезии и интенсивности болевого синдрома через 2, 4, 6, 12 и 24 часа после операции по шкале ВАШ в покое и при движении.

Результаты исследования. Было показано, что у больных, получавших для премедикации габапентин в дозе 300 мг, потребность в пропофоле и фентаниле была достоверно ниже по сравнению с больными, не получавшими габапентин, $p = 0,0001$. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома у больных в Гр. 1 была достоверно ниже только при оценке в покое, тогда как не установлено статистически значимых различий в качестве обезболивания при движении.

Выводы. Использование габапентина в дозе 300 мг для премедикации способствует значительному снижению интенсивности послеоперационной боли в покое, но не при движении, а также снижает потребность в пропофоле и фентаниле во время операции.

Ключевые слова: боль, габапентин, премедикация

Габапентин – противосудорожный препарат, структурно сходный с гамма-аминомасляной кислотой. Экспериментальные модели нейропатической боли и воспалительной гипералгезии показали, что габапентин обладает эффективным антиноцицептивным действием и антигипералгетическим эффектом [1]. Габапентин изучался как анальгетик для лечения нейропатической боли в экспериментальных и клинических исследо-

ваниях [2]. Было показано, что габапентин действует в спинном мозге, снижая сенсibilизацию нейронов задних рогов спинного мозга [1]. Он неэффективен в снижении боли непосредственно в месте повреждения, но эффективно снижает патологическую гиперчувствительность, вызванную воспалительной реакцией или повреждением нерва.

Аналгетический эффект габапентина начал интенсивно исследоваться последние несколько лет. Современные данные показали, что габапентин обладает аналгетическим и опиоидсберегающим эффектом при периперационном обезболивании [3, 4].

Послеоперационная боль не является чисто ноцицептивной по природе и может состоять из воспалительного, нейrogenного и висцерального компонентов. Поэтому методики мультимодального подхода к аналгезии с использованием препаратов, действующих на различные механизмы проведения боли, в настоящее время особенно популярны.

Проблема неадекватного периперационного обезбоживания продолжает оставаться не до конца решенной проблемой современной медицины. Нельзя рассматривать острую послеоперационную боль как простой некомфортный симптом, исчезающий сразу после заживления хирургической раны. Боль отражает сложное сочетание механизмов, развивающихся на периферическом, спинальном и церебральном уровнях, с вовлечением множества нейротрансмиттеров и модуляторов, включающих и иммунную систему. Опиоидные аналгетики продолжают оставаться важными компонентами в послеоперационном обезболивании, но обладают и рядом побочных эффектов [5]. Мультимодальный подход предполагает улучшение послеоперационной аналгезии, снижение дозы опиоидных аналгетиков и, как следствие, снижение побочных эффектов, связанных с опиоидами [6].

Данные литературы, показывающие эффективность предоперационного использования различных аналгетиков для лечения острой послеоперационной боли, очень противоречивы. Нестероидные противовоспалительные препараты, местные анестетики, альфа-2-агонисты и NMDA-агонисты – препараты, которые изучались в отношении синергического эффекта с опиоидными аналгетиками для послеоперационного обезбоживания. Авторами [7] был показан синергический эффект габапентина с морфином в отношении хронической нейропатической боли. Габапентин может также работать синергично с опиоидами для лечения острой послеоперационной боли.

В связи с вышесказанным, целью нашего исследования было изучить эффективность однократного предоперационного введения габапентина на интенсивность ранней послеоперационной боли, снижение дозы фентанила во время операции и дополнительных аналгетиков в послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах в онкоурологии.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальной комиссией по этике Национального института рака с получением

письменного согласия у каждого больного; в исследование было включено 50 человек, которые были оперированы по поводу злокачественного новообразования почки. Больные отвечали I–II классу по шкале физического статуса American Society of Anesthesiologists (ASA). Больные с известной аллергией на габапентин, нарко- или алкогольной зависимостью, хроническим болевым синдромом либо ежедневно принимающие кортикостероиды или другие аналгетики, с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек, были исключены из исследования.

Все больные были инструктированы перед операцией о правилах применения шкалы VAS (VAS: 0 см = нет боли, 10 см = самая сильная боль)

Больные были рандомизированы на две группы: группа 1 (Гр. 1) больных перед операцией на ночь в премедикацию получала габапентин 300 мг, а группа 2 (Гр. 2) не получала вечером премедикацию. Вводный наркоз проводился с пропофолом. Пропофол вводился с помощью инфузомата. Скорость инфузии для всех больных составляла 2–2,5 мг/кг/час, инфузия проводилась до потери роговичного рефлекса. После введения мышечных релаксантов и интубации трахеи анестезия была продолжена с использованием ингаляционного анестетика Севорана с низкочастотной вентиляцией в дозировке 1–1,5 об. % в сочетании с в/венным введением фентанила 0,005 % – 2 мл под контролем показателей гемодинамики. В послеоперационном периоде аналгезия была продолжена болюсным эпидуральным введением бупивакаина 0,125 % по 10–12 мл каждые 6 часов. При недостаточной аналгезии проводили увеличение кратности введения бупивакаина эпидурально в вышеуказанной дозировке.

Во время анестезии и операции проводился учет потребности для вводного наркоза пропофола, интраоперационной потребности в фентаниле, интенсивности боли через 2 (Б2), 4 (Б4); 6 (Б6), 12 (Б12) и 24 (Б24) часа после окончания операции в покое и в движении, а также потребности в дополнительном обезболивании после операции.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения “STATISTICA 8.0” (StatSoft. Ink., 2008). Оценку распределения непрерывных данных в группах проводили с построением диаграмм распределения, а также по критерию Колмогорова – Смирнова. Если распределение в группах не было нормальным, сравнение между группами проводили, используя непараметрические методы оценки данных. Описательная статистика включала вычисление средней со стандартной ошибкой и 95 % ДИ (доверительный интервал), стандартного отклонения. Сравнение между группами количественных показателей проводили с использованием

критерия Манна – Уитни, качественных – с использованием двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми различиями считали при вероятности ошибки 1-го рода менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В исследование было включено 50 больных, которым была выполнена операция в объеме резекции почки (РП) или нефрэктомии (НЭ). Больные в группах исследования были сопоставимы по возрасту, полу, объему и продолжительности оперативного вмешательства, таблица 1. Один больной в Гр. 2 был исключен из исследования из-за нестабильной гемодинамики во время операции вследствие массивной кровопотери.

У больных в Гр. 1 общая доза пропофола для индукции в наркоз составила $110,4 \pm 19,7$ мг (15,4–27,4 ДИ), а у больных в Гр. 2 – $193,7 \pm 11,7$ мг (9,1–16,4 ДИ) и статистически достоверно различалась между группами, $p = 0,0001$ (Mann – Whitney U Test). Общая доза фентанила во время операции у больных в Гр. 1 составила $252 \pm 65,3$ мкг (51–90,9 ДИ), а в Гр. 2 – $400 \pm 72,2$ мкг (56,1–101,3 ДИ), $p = 0,0001$ (Mann – Whitney U Test).

Изменение интенсивности боли в раннем послеоперационном периоде у больных в Гр. 1 представлено на рисунке 1.

Характеристика изменений интенсивности боли при движении в Гр. 2 в раннем послеоперационном периоде представлена на рисунке 2.

При анализе интенсивности боли в покое у больных в раннем послеоперационном периоде было установлено, что количество оценок боли по VAS 4 и более баллов у больных в Гр. 1 за весь послеоперационный период составило 1, тогда как у больных в Гр. 2 – 15, $p = 0,003$ (Fisher's Exact p, Two-tailed). При анализе интенсивности боли при движении количество оценок боли по VAS 4 и более баллов в Гр. 1 составило 56, тогда как в Гр. 2 – 64, $p = 0,4382$ (Fisher's Exact p, Two-tailed).

У больных в Гр. 1 одному больному (4 %) потребовалось для обезболивания дополнительное введение бупивакаина 0,125 % – 12 мл. В Гр. 2 у 12 больных (50 %) для дополнительного обезболивания потребовалось увеличение кратности введения бупивакаина эпидурально 0,125 % – 12 мл до 5–6 раз в сутки, $p = 0,005$ (Fisher's P Two-tailed test).

Таблица 1. Характеристика больных в группах исследования.

Группа	Пол* м ¹ /ж ²	Возраст, лет**	Объем операции* РП ¹ /НЭ ²	Продолжительность** операции, мин
Гр. 1 (n = 25)	19 ¹ /6 ²	51,9 ± 8,1	18 ¹ /7 ²	151 ± 24
Гр. 2 (n = 24)	17 ¹ /7 ²	52,8 ± 6,4	19 ¹ /5 ²	145 ± 22
	¹ p = 1,000 ² p = 1,000	p = 0,8818	¹ p = 1,000 ² p = 0,753	p = 0,3660

* Fisher's P Two-tailed test

** Mann – Whitney U Test

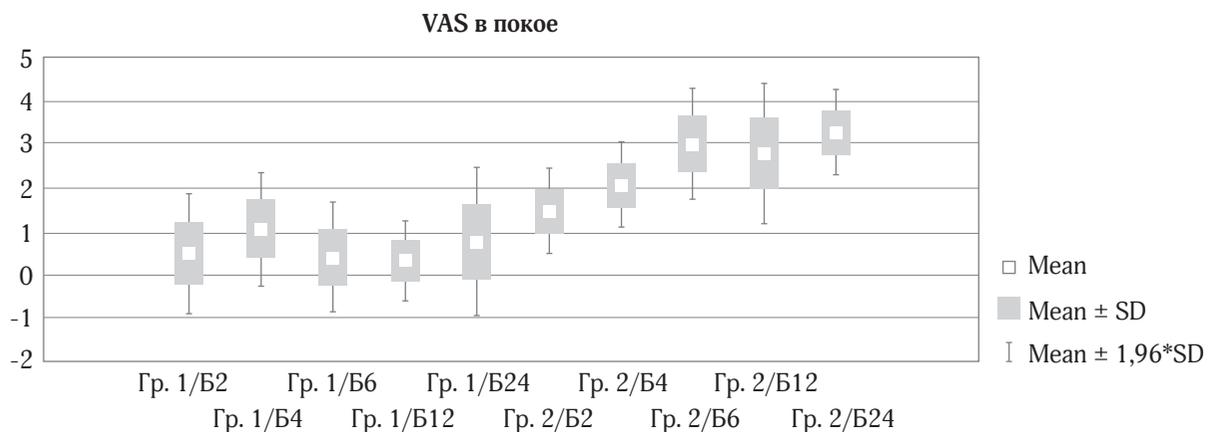


Рис. 1. Изменения интенсивности боли в покое у больных исследуемых групп

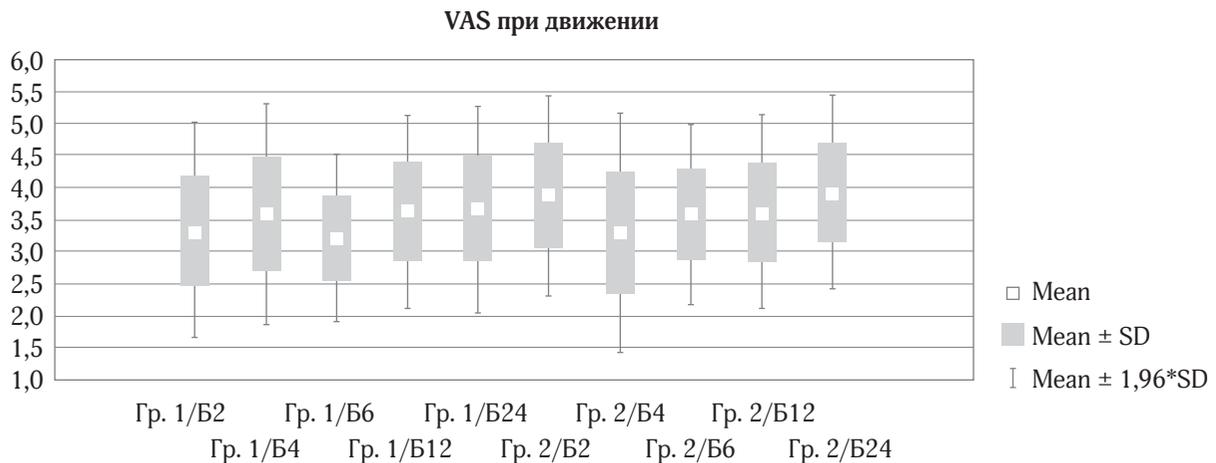


Рис. 2. Изменения интенсивности боли при движении у больных исследуемых групп

Обсуждение результатов исследования

Нами было проведено исследование по сравнению эффективности обезболивания после однократного введения перед операцией габапентина, как компонента мультимодальной анальгезии. Проведенным исследованием было показано, что добавление габапентина в дозе 300 мг в премедикацию у больных значительно снижало уровень боли в раннем послеоперационном периоде только в покое у больных в Гр. 1, но не снижало интенсивность боли при движении в обеих группах. Не было установлено статистически значимых различий между группами по количеству оценок боли по VAS при движении. Согласно рекомендации Всемирной ассоциации изучения боли (IASP), корректная оценка боли должна выполняться при движении, а не в покое. Ранее было показано, что габапентин предупреждает острую ноцицептивную реакцию и воспалительную боль как в моделях на животных, так и у людей. Этот эффект был более значительным, если габапентин применяли до нанесения хирургической травмы [8].

Недостаточный уровень обезболивания при движении у больных в группе габапентина, возможно, обусловлен дозой используемого препарата. Так, в исследовании [9] было показано, что прием габапентина в дозе 1 200 мг за 2 часа до операции снижал потребности в морфине в послеоперационном периоде в течение первых 24 часов после операции. Интенсивность боли по VAS в покое и в движении была значительно ниже по сравнению с больными, не принимавшими габапентин.

В другом исследовании было показано, что габапентин в дозе 1 200 мг в сутки значительно улучшал эффективность эпидуральной анальгезии и снижал потребности в дополнительном эпидуральном обезболивании после ортопедических операций [10]. В нашем исследовании мы также наблюдали, что у больных, получавших габапентин, снижалась необходимость в дополнительном

эпидуральном обезболивании по сравнению с больными, не получавшими габапентин в премедикацию.

В моделях ноцицепции на животных габапентин снижал гиперчувствительность, связанную с повреждением нервов, воспаление и боль после операции [11]. Габапентин может играть определенную роль в предупреждении послеоперационной боли, а в комбинации с другими анальгетиками может обладать синергическим анальгетическим эффектом [12]. Поскольку габапентин усиливал действие морфина, а его с ним комбинация способствовала более выраженной анальгезии по сравнению только с морфином, было предположено, что габапентин может оказывать селективный эффект на процессы ноцицепции, вовлекаемые в центральную нейрональную сенситизацию [13]. Это может являться основанием для использования габапентина в лечении острой послеоперационной боли [13, 14]. Антигипералгетический эффект габапентина является результатом его действия на α_2 - Δ субъединицу вольтажзависимых Ca^{++} -каналов, которые контролируются в задних корешковых ганглиях и спинном мозге после периферического повреждения [14]. Габапентин также может вызывать антигипералгезию за счет уменьшения глутаматэргической передачи в спинном мозге [15]. Он может тормозить центральную нейрональную сенситизацию и гипералгезию через вольтажзависимые Ca^{++} -каналы, приводя к прямому постсинаптическому или пресинаптическому притоку Ca^{++} , который снижает нейротрансмиссию возбуждающих аминокислот [11].

Нашим исследованием также было установлено, что включение габапентина как компонента мультимодальной анальгезии снижало дозу пропофола для вводного наркоза и значительно снижало дозу фентанила во время анестезии по сравнению с больными, не получавшими габапентин.

Заключення

В нашому дослідженні ми показали, що застосування габапентину в дозі 300 мг для премедикації у хворих з операціями на нирках сприяло значущому зниженню інтенсивності гострої післяопераційної болю в ранньому післяопераційному періоді тільки у хворих в спокої, але не при русі. Застосування габапентину в премедикацію на ніч перед операцією значущо зменшує потребу в анестетиках і гіпнотиках в часі анестезії, а також зменшує потребу в додатковому обезболюванні в ранньому післяопераційному періоді. Тем не менше, для більш адекватного післяопераційного обезболювання з застосуванням габапентину, можливо, необхідно продовжити дослідження по вибору адекватної дози габапентину для обезболювання. Враховуючи, що в даний час відбувається зростання частоти розвитку післяхірургічного хронічного болювого синдрому [3], застосування габапентину може бути опцією в мультимодальній анальгезії для зменшення частоти його розвитку.

Література

- Feng Y, Cui M, Willis WD. Gabapentin Markedly Reduces Acetic Acid-induced Visceral Nociception. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2003 Mar 1;98(3):729–33. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200303000-00023>
- Mao J, Chen LL. Gabapentin in Pain Management. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2000 Sep;680–7. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000539-200009000-00034>
- Ho K-Y, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain – a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2006 Dec;126(1):91–101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.018>
- Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2007 Jun;104(6):1545–56. Available from: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000261517.27532.80>
- Kehlet H. Postoperative Opioid Sparing to Hasten Recovery. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Jun 1;102(6):1083–5. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200506000-00004>
- Kehlet H, Dahl JB. The Value of “Multimodal” or “Balanced Analgesia” in Postoperative Pain Treatment. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1993 Nov;77(5):1048–1056. Available from: <https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00030>
- Gilron I, Bailey J, Tu D, Holden R, Weaver D, Houlnden R. Randomized controlled trial of a morphine-gabapentin combination in neuropathic pain. *The Journal of Pain* [Internet]. Elsevier BV; 2005 Mar;6(3):S41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.01.162>
- Rorarius MG., Mennander S, Suominen P, Rintala S, Puura A, Pirhonen R, et al. Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2004 Jul;110(1):175–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.03.023>
- Al-Mujadi H, A-Refai AR, Katzarov MG, Dehrab NA, Batra YK, Al-Qattan AR. Preemptive gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand following thyroid surgery. *Canadian Journal of Anesthesia* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2006 Mar;53(3):268–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf03022214>
- Turan A, Kaya G, Karamanlioğlu B, Pamukçu Z, Apfel CC. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia †. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2006 Feb;96(2):242–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aei294>
- Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Gabapentin Suppresses Cutaneous Hyperalgesia following Heat-Capsaicin Sensitization. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2002 Jul 1;97(1):102–7. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200207000-00015>
- Hurley RW, Chatterjea D, Rose Feng M, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and Pregabalin Can Interact Synergistically with Naproxen to Produce Antihyperalgesia. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2002 Nov 1;97(5):1263–73. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200211000-00033>
- Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, Hamamcioglu MK, Tükenmez B, Pamukçu Z, et al. Analgesic Effects of Gabapentin after Spinal Surgery. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2004 Apr 1;100(4):935–8. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200404000-00025>
- Pandey CK, Singhal V, Kumar M, Lakra A, Ranjan R, Pal R, et al. Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered pre-emptively or post-incision. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d’anesthésie* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2005 Oct;52(8):827–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf03021777>
- Yoon MH, Yaksh TL. The Effect of Intrathecal Gabapentin on Pain Behavior and Hemodynamics on the Formalin Test in the Rat. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1999 Aug;89(2):434–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000539-199908000-00034>

Вплив одноразового застосування габапентину перед хірургічним втручанням в онкоурології на інтенсивність раннього післяопераційного болю

Лісний І. І., Клімчук Л. В.

ДЗ “Національний інститут раку”, відділення анестезіології та інтенсивної терапії, м. Київ

Мета дослідження: оцінити інтенсивність раннього післяопераційного болю після одноразового передопераційного введення габапентину при хірургічних втручаннях в онкоурології.

Матеріали і методи. Хворі були рандомізовані на дві групи по 25 чоловік: хворі в групі 1 (Гр. 1) для премедикації на ніч отримували габапентин у дозі 300 мг, та в групі 2 (Гр. 2), у якій хворі не отримували габапентин. Проводилась оцінка потреби у пропофолі під час анестезії, потреба у фентанілі під час анестезії та інтенсивність больового синдрому через 2, 4, 6, 12 і 24 години після операції за шкалою ВАШ у спокої і при русі.

Результати дослідження. Було показано, що у хворих, які отримували для премедикації габапентин в дозі 300 мг, потреба у пропофолі та фентанілі була достовірно нижчою порівняно з хворими, які не отримували габапентин, $p = 0,0001$. Інтенсивність післяопераційного больового синдрому у хворих в Гр. 1 була достовірно нижча тільки при оцінці в спокої, тоді як не встановлено статистично значущих відмінностей в якості знеболювання при русі.

Висновки. Використання габапентину в дозі 300 мг для премедикації сприяє значному зниженню інтенсивності післяопераційного болю в спокої, але не під час руху, а також знижує потребу у пропофолі та фентанілі під час операції.

Ключові слова: біль, габапентин, премедикація

Effect of a single dose of preoperative gabapentin in oncurology on the intensity of early postoperative pain

Lisnyy I. I., Klimchuk L. V.

SI “National Cancer Institute”, Anesthesiology and Intensive Care Department, Kyiv

Objective: to evaluate the intensity of early postoperative pain after a single preoperative administration of gabapentin during surgical interventions in oncurology.

Materials and methods: patients were randomized into two groups of 25 people each: group 1 (Gr. 1) received gabapentin at a dose of 300 mg for premedication at night, and group 2 (Gr. 2), in which patients did not receive gabapentin. The need for propofol during anesthesia, the need for fentanyl during anesthesia, and the intensity of pain at 2, 4, 6, 12 and 24 hours after surgery were assessed on the VAS scale at rest and during movement.

Results of the study: it was shown that in patients who received gabapentin at a dose of 300 mg for premedication, the need for propofol and fentanyl was significantly lower when compared with patients who did not receive gabapentin, $p = 0.0001$. The intensity of postoperative pain syndrome in patients in Gr. 1 was significantly lower only when assessed at rest, while no statistically significant differences were found in the quality of pain relief during movement.

Conclusions: the use of gabapentin at a dose of 300 mg for premedication significantly reduces the intensity of postoperative pain at rest, but not during movement, and also reduces the need for propofol and fentanyl during surgery.

Key words: pain, gabapentine, premedication