

Л.В.Климчук, И.И.Лесной, Э.А.Стаховский,
И.И.Галак, Г.В.Наумчук, К.Ю.Белка

ПРИМЕНЕНИЕ ГАБАПЕНТИНА В ПРЕМЕДИКАЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В ОНКОУРОЛОГИИ

Национальный институт рака, Киев

Цель исследования – оценить эффективность габапентина в дозе 300 мг для премедикации при плановых оперативных вмешательствах в онкоурологии. Больные были рандомизированы на две группы по 25 человек: больные в группе 1 (Гр.1) для премедикации на ночь перед операцией получали габапентин в дозе 300 мг, а утром в день операции – 1 мл 2% омнопона внутримышечно, в группе 2 (Гр.2) – утром в день операции 1 мл 2% омнопона внутримышечно. Оценивали потребность в диприване для вводной анестезии, в фентаниле во время анестезии, а также длительность пробуждения и интенсивность болевого синдрома через 2, 4, 6, 12 и 24 ч после операции по визуально-аналоговой шкале. Показано, что у больных, которые получали для премедикации габапентин, потребность в диприване и фентаниле была достоверно ниже по сравнению с больными, у которых для премедикации использовали только омнопон ($p=0,0001$). Длительность восстановления сознания достоверно не отличалась между группами ($p=0,0669$). Интенсивность послеоперационного болевого синдрома у больных в Гр.1 была достоверно ниже во всех точках контроля ($p=0,0001$). Выводы. Использование габапентина для премедикации способствует значительному снижению интенсивности послеоперационной боли, снижает потребность в диприване и фентаниле во время операции.

Ключевые слова: боль, габапентин, премедикация.

Проблема неадекватного обезболивания после операции, к сожалению, продолжает оставаться до конца не решенной проблемой современной медицины. Острая послеоперационная боль не должна рассматриваться как простой некомфортный симптом, который исчезает сразу после заживления хирургической раны. Боль отражает сложное сочетание механизмов, развивающихся на периферическом, спинальном и церебральном уровнях, с вовлечением нескольких нейротрансмиттеров и модуляторов, включающих и иммунную систему. Хирургическое повреждение тканей происходит во время анестезии, которая важна, поскольку анестетики могут взаимодействовать с сенсорной перцепцией, но их эффект на контроль боли не обязательно односторонний (аналгезия). Так, сильные опиоиды вызывают и ноцицепцию, и гипералгезию [2, 3]. Ингаляционные анестетики помимо того, что вызывают амнезию и безсознательное состояние,

также активируют периферические проноцицептивные ионные каналы, за счет чего усиливают нейрогенное воспаление [4].

Хотя опиоиды продолжают играть важную роль в послеоперационном обезболивании, они обладают рядом побочных эффектов [5]. Мультиmodalный подход предполагает улучшение послеоперационной аналгезии и снижение опиоидоиндуцированных побочных эффектов [6].

Аналгетический эффект габапентина активно исследуют последние несколько лет. Полученные данные показали, что он обладает аналгетическим и опиоидосберегающим эффектом при периоперационном обезболивании [7, 8].

Габапентин является структурным аналогом препарата γ -аминобутировой кислоты и первоначально использовался как адьювантный препарат для лечения малых эпилептических приступов. Противосудорожные препараты также используются для лечения нейропатической боли.

Габапентин изучали как анальгетик для лечения нейропатической боли в экспериментальных и клинических исследованиях [1].

Цель исследования – изучить опиоидосберегающий и гипнотикоусиливающий эффекты габапентина, используемого в премедикации, во время анестезии, а также его влияние на интенсивность боли в ранний послеоперационный период при оперативных вмешательствах в онкоурологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После одобрения комиссии по этике Национального института рака (Киев) и получения письменного согласия у каждого больного в исследование было включено 50 человек, которых предстояли плановые операции по поводу злокачественного новообразования почки в объеме резекции почки (РП) или нефрэктомии (НЭ) в период с июля по ноябрь 2011 г. Больные были рандомизированы на две группы: группа 1 (Гр.1) перед операцией на ночь перед операцией получала премедикацию габапентином в дозе 300 мг, а утром перед операцией – 1 мл 2% омнопона внутримышечно, группа 2 (Гр.2) – утром в день 1 мл 2% омнопона внутримышечно.

Вводный наркоз осуществляли диприваном, который вводили с помощью инфузомата. Скорость инфузии для всех больных составляла 600 мл/ч, инфузию проводили до исчезновения роговичного рефлекса. После введения мышечных релаксантов и интубации трахеи анестезию продолжали с использованием ингаляционного анестетика Севорана с низкочастотной вентиляцией в дозе 1,0–1,5 об.% в сочетании с внутривенным введением фентанила 0,005% (2 мл) под контролем показателей гемодинамики. В послеоперационный период анальгезия продолжали болюсным эпидуральным введением маркаина 0,125% в дозе 12 мл каждые 6 ч. При недостаточной анальгезии увеличивали кратность введения маркаина эпидурально в вышеуказанной дозировке.

Критериями исключения из исследования были: наличие алкоголизма или наркомании в анамнезе,

прием бензодиазепинов, антидепрессантов и анальгетиков не менее чем за сутки до операции, печеночная или почечная недостаточность в стадии суб/декомпенсации, болезни нарушения обмена веществ (в частности сахарный диабет).

Во время анестезии и операции проводили учет потребности для вводного наркоза дипривана, а также фентанила во время операции. Оценивали длительность восстановления сознания после анестезии (время от окончания операции до экстубации трахеи), интенсивность боли через 2 (Б2), 4 (Б4), 6 (Б6), 12 (Б12) и 24 (Б24) ч после окончания операции. Оценку боли проводили по визуально-аналоговой шкале боли от 0 (нет боли) до 10 (нестерпимая боль).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программного обеспечения “Statistica 8.0” (StatSoft. Inc., 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, то сравнение между группами проводили, используя непараметрические методы оценки данных. Описательная статистика включала вычисление средней со стандартной ошибкой, 95% доверительного интервала (ДИ), стандартного отклонения. Сравнение между группами количественных показателей проводили с использованием критерия Манна–Уитни, качественных – с использованием двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки 1-го рода менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные в группах исследования были сопоставимы по возрасту, соотношению полов, объему и продолжительности оперативного вмешательства (табл.). Один больной в группе 2 был исключен из исследования вследствие нестабильной гемодинамики во время операции.

У больных в Гр.1 общая доза дипривана для индукции в наркоз составила (110,4±19,7) мг (95% ДИ – 15,4–27,4), а у больных в Гр.2 – (193,7±11,7) мг (95% ДИ – 9,1–16,4) и статистически достоверно отличалась между группами (p=0,0001, U-тест Манна–Уитни). Общая доза фентанила во время операции у больных в Гр.1 составила (252±65,3) мкг (95% ДИ – 51,0–90,9), а в Гр.2 – (400±72,2) мкг (95% ДИ – 56,1–101,3; p=0,0001, U-тест Манна–Уитни). Длительность восстановления сознания у больных в Гр.1 составила (16,2±2,5) мин (95% ДИ – 1,96–3,5), а у больных в Гр.2 – (14,8±1,9) мин (95% ДИ – 1,5–2,7; p=0,0669, U-тест Манна–Уитни).

При оценке уровня боли в ранний послеоперационный период установлено, что у больных в Гр.1 уровень боли через 2 ч после

операции составил (0,48±0,71) балла и такие низкие значения сохранялись в течение всего периода наблюдения (рисунок), у больных в Гр.2 – (1,46±0,88) балла с постепенным нарастанием к концу периода наблюдения до (3,25±0,53) балла (p=0,0001, $\chi^2=111,58$, df=9, Median Test. Одному (4%) больному в Гр.1 потребовалось для обезболивания дополнительное введение маркаина 0,125% (12 мл). В Гр.2 у 12 (50%) больных для дополнительного обезболивания потребовалось увеличение кратности введения эпидурально маркаина 0,125% в дозе 12 мл (до 5–6 раз в сутки; p=0,005, двусторонний критерий Фишера).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что добавление габапентина в дозе 300 мг в премедикацию у

Таблица. Характеристика больных в группах исследования

Группа	Пол ¹ 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		¹ p=1,000	
	² p=1,000	p=0,8818	² p=0,753	p=0,3660

Примечание. * – двусторонний критерий Фишера, ** – U-тест Манна–Уитни.

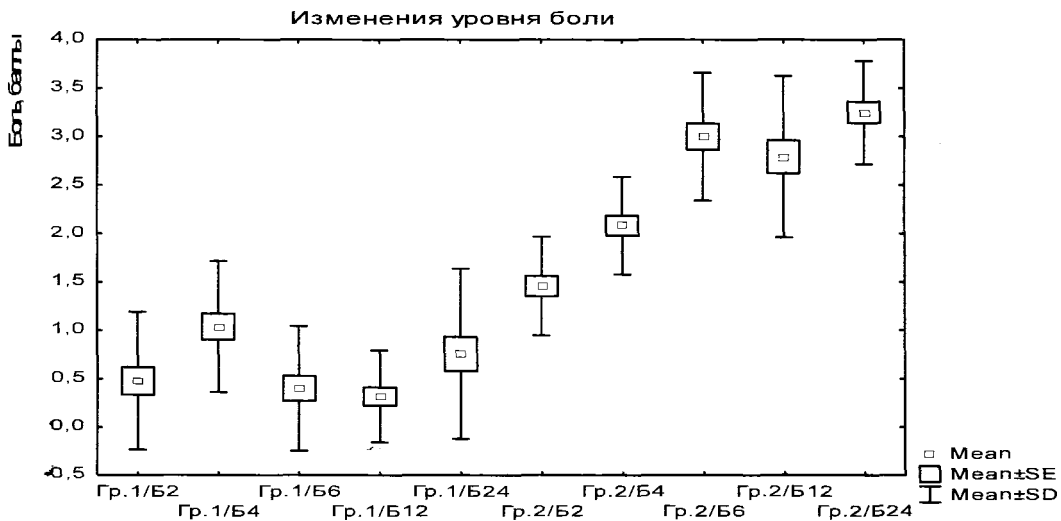


Рис. Динамика уровня боли

больных значительно снижало уровень боли в ранний послеоперационный период, дозу дипривана для вводного наркоза и дозу фентанила (значительно) во время анестезии по сравнению с больными, которые получали для премедикации только омнопон.

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 препарат использовали до нанесения хирургической травмы [9]. В моделях ноцицепции на животных габапентин снижал гиперчувствительность, связанную с повреждением нервов, воспаление и боль после операции [10]. Препарат может играть определенную роль в предупреждении послеоперационной боли, а в комбинации с другими анальгетиками может обладать синергическим анальгетическим эффектом [11]. Поскольку габапентин усиливал действие морфина, а его с ним комбинация способствовала более выраженной анальгезии, сопоставимой только с анальгезией морфином, предположили, что габапентин может оказывать селективное действие на процессы ноцицепции, принимающие участие в центральной нейрональной сенситизации [12]. Это может быть основанием для использования его в лечении острой послеоперационной боли [12, 13]. Антигипералгетический эффект габапентина является результатом его действия на α_2 - Δ -субъединицу вольтажзависимых Ca^{2+} каналов, которые контролируются в задних корешковых ганглиях и спинном мозге после периферического повреждения [14]. Габапентин также может вызывать антигипералгезию за счет уменьшения глутаматергической передачи в спинном мозге [15]. Он может тормозить центральную нейрональную сенситизацию и гипералгезию через вольтажзависимые Ca^{2+} каналы, вызывая прямой постсинаптический или пресинаптический приток ионов Ca^{2+} , который снижает

нейротрансмиссию возбуждательных аминокислот [11].

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании установлено, что применение габапентина в дозе 300 мг для премедикации при операциях на почках, способствовало значительному снижению интенсивности острой послеоперационной боли в ранний послеоперационный период. Использование габапентина в премедикации на ночь перед операцией значительно снижает потребность в анестетиках и гипнотиках во время анестезии, а также потребность в дополнительном обезболивании в ранний послеоперационный период. Учитывая, что в настоящее время наблюдается рост частоты развития постхирургического хронического болевого синдрома [3], применение габапентина может способствовать значительному снижению частоты его развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mao J., Chen L.L. (2000) *Gabapentin in pain management. Anesth Analg*, 91: 680–687.
2. Angst M.S., Clark J.D. (2006) *Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systemic review. Anesthesiology*, 104: 570–87.
3. Eisenach J.C. (2009) *Expanding our horizons. Transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. Anesthesiology*; 111: 461–463
4. Matta J.A., Cornett P.M., Miyares R.L., et al. (2008) *General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation. Proc Natl Acad Sci*, 105: 8784–8789.
5. Kehlet H. (2005) *Postoperative opioid sparing to hasten recovery: what are the Issues. Anesthesiology*, 102: 1083–1095.
6. Kehlet H., Dahl J.B. (1993) *The value of 'multi-modal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. Anesth Analg*, 77: 1048–1056.
7. Ho K.Y., Gan T.J., Habib A.S. (2006) *Gabapentin and postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. Pain*, 126: 91–101.
8. Tiippana E.M., Hamunen K., Kontinen V.K., Kalso E. (2007) *Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. Anesth Analg*, 104: 1545–1556.
9. Rorarius M.G., Mennander S., Suominen P., et al. (2004) *Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. Pain*, 110: 75–81.
10. Dirks J., Petersen K.L., Rowbotham M.C., Dahl J.B. (2002) *Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat/*

capsaicin sensitization. *Anesthesiology*, 97: 102–107.

11. Hurley R.W., Chatterjea D., Feng R.M., Taylor C.P. (2002) *Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. Anesthesiology*, 97: 1263–1273.

12. Turan A., Karamanlioglu B., Memis D., et al. (2004) *Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. Anesthesiology*, 100: 935–938.

13. Chandra K.P., Singhal V., Kumar M. (2005) *Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered pre-emptively or post-incision. Can J Anesth*, 52: 827–831.

14. Yoon M.H., Yaksh T.L. (1999) *The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on the formalin test in the rat. Anesth Analg*, 89: 434–439.

Л.В.Клімчук, І.І.Лісний, Е.О.Стаховський, І.І.Галак, Г.В.Наумчук, К.Ю.Белка

ВИКОРИСТАННЯ ГАБАПЕНТИНУ ДЛЯ ПРЕМЕДІКАЦІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ В ОНКОУРОЛОГІЇ

Мета дослідження – оцінити ефективність габапентину в дозі 300 мг для премедикації при планових оперативних втручаннях в онкоурології. Хворих рандомізовано на дві групи по 25 осіб: хворі в групі 1 (Гр.1) для премедикації на ніч перед операцією отримували габапентин у дозі 300 мг, а зранку в день операції – 1 мл 2% омнопону, в групі 2 (Гр.2) – зранку в день операції – 1 мл 2% омнопону внутрішньом'язово. Оцінювали потребу в дипривані для індукції та фентанілі для анестезії, а також тривалість пробудження та інтенсивність болю через 2, 4, 6, 12 та 24 год після операції за візуально-аналоговою шкалою. Показано, що у хворих, які отримували для премедикації габапентин, потреба в дипривані та фентанілі були достовірно нижчими порівняно з хворих, у яких для премедикації використовували лише омнопон ($p=0,0001$). Тривалість відновлення свідомості достовірно не відрізнялася між групами ($p=0,0669$). Інтенсивність післяопераційного больового синдрому у хворих у Гр.1 була достовірно нижчою порівняно з Гр.2 ($p=0,0001$). Висновки. Використання габапентину для премедикації сприяє значному зниженню інтенсивності післяопераційного болю, зменшує потребу в дипривані та фентанілі під час операції.

Ключові слова: біль, габапентин, премедикація.

L. Klimchuk, I. Lisnyy, E. Stahovskiy, I.I. Galak, G.V. Naumchuk, K. Belka

PREMEDICATION WITH GABAPENTINE FOR SURGERY IN ONCOUROLOGY

The aim – to evaluate the efficacy of gabapentin in dose 300 mg for premedication in patients with oncurology surgery. The patients were randomized on two groups on 25 persons: patients in group 1 (Gr.1) for premedication was used gabapentine in dose 300 mg at night and in the morning omnoponi 2% – 1 ml, patients in Gr.2 have got only omnopon 2% – 1 ml in the morning. The dose of diprivan for induction anesthesia and fentanili for analgesia, the time of awake after anesthesia and pain intensity with VAS (in 2, 4, 6, 12 and 24 hours) were controlled. It was shown that patients (Gr.1), which have got gabapentine had dramatically less pain during all period of study in comparing with patients in Gr.2 ($p=0.0001$). The recovery time after anesthesia didn't differ between two groups ($p=0.0669$). The pain intensity was higher in Gr.2 than in Gr.1 ($p=0.0001$). Conclusions: the administration of gabapentine for premedication significantly decreased the pain after surgery and the decreased the doses of diprivan and fentanil during anesthesia.

Key words: pain, gabapentine, premedication.