

Габапентин в купировании послеоперационной боли. Обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований

Введение

Послеоперационная боль имеет ноцицептивный и нейропатический компоненты (С.С. Woolf, М.В. Мах, 2001; J. Scholz, С.С. Woolf, 2002). Ноцицептивный (физиологический) компонент – это активация периферических рецепторов в ответ на повреждение тканей и проведение болевого импульса в ЦНС по восходящим чувствительным путям. Противовоспалительные средства и опиаты позволяют эффективно блокировать этот компонент. Нейропатический компонент является результатом возникающих вследствие повреждения нервных волокон нарушений модуляции болевого ощущения на разных

уровнях ЦНС с развитием центральной сенситизации (снижение порога восприятия боли структурами ЦНС), а также таких феноменов, как гипералгезия (аномально высокая чувствительность к болевым стимулам) и аллодиния (извращенное восприятие, когда любое неболевое раздражение воспринимается как болевое).

Для облегчения послеоперационной боли применяют три основных класса препаратов: противовоспалительные средства, опиаты и местные анестетики. Способы анальгезии с комбинированием препаратов разных классов позволяют одновременно воздействовать на различные уровни формирования болевого

ощущения, уменьшать дозы каждого компонента терапии и за счет этого добиваться хорошего анальгетического эффекта при минимальных побочных явлениях (Н. Kehlet, 1999; Н. Breivik, 2002; А.С. Van Elstraete et al., 2000).

Антиконвульсант габапентин обладает анальгетическими свойствами, которые отличаются от механизма действия широко применяемых обезболивающих средств и открывает многообещающие перспективы в лечении послеоперационной нейропатической боли. Габапентин является структурным аналогом гамма-аминомасляной кислоты, но практически не взаимодействует ни с этим, ни с какими-либо другими нейромедиаторами

(М.С. Rowbotham, 2005; В. Gidal, R. Billington, 2006).

Габапентин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте независимо от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 ч (В. Gidal, R. Billington, 2006; R.D.V. Elwes, С.С. Binnie, 1996). Степень связывания с белками плазмы незначительна (3-5%); препарат распределяется практически во всех тканях организма, легко преодолевает гемато-энцефалический барьер, не метаболизируется ферментами печени, а в основном выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения составляет от 5 до 9 ч. (Т.І. Comstock et al., 1990).

Таблица 1. Исследования с однократным назначением габапентина до операции (преоперативно)

Исследование	Вид операции	Анестезия	Количество пациентов	Доза габапентина и сопутствующие препараты	Время между приемом габапентина и началом операции	Лечение в контрольной группе	Другие группы больных (группы сравнения)	Потребность в опиатах после операции	Используемые шкалы для оценки выраженности болевого синдрома
J. Dirks, 2002	Мастэктомия	Наркоз	70	1200 мг + 0,125 мг триазолама	1 ч	Плацебо		Снизилась в группе лечения	ВАШ
С.К. Pandey, 2004	Дискэктомия	Наркоз	56	300 мг + лоразепам	2 ч	Лоразепам		Снизилась в группе лечения	ВАШ
М.С. F. Rorarius, 2004	Гистерэктомия	Наркоз	75	1200 мг	2 ч	Оксазепам 15 мг		Снизилась в группе лечения	ВАШ
А. Turan, 2004	Вмешательства на носовой перегородке или придаточных пазухах носа	Местная + седация	50	1200 мг + мидазолам 0,1 мг/кг	1 ч	Мидазолам 0,1 мг/кг		Снизилась в группе лечения	ВАШ
А. Turan, 2004	Гистерэктомия	Наркоз	50	1200 мг + мидазолам 0,1 мг/кг	1 ч	Мидазолам 0,1 мг/кг		Снизилась в группе лечения	ВАШ
А. Turan, 2004	Дискэктомия	Наркоз	50	1200 мг + мидазолам 0,1 мг/кг	1 ч	Мидазолам 0,1 мг/кг		Снизилась в группе лечения	ВАШ
С.К. Pandey, 2004	Лапароскопическая холецистэктомия	Наркоз	459	300 мг	2 ч	Плацебо	Трамадол 100 мг	Снизилась в группе лечения	ВАШ
С.К. Pandey, 2005	Нефрэктомия	Наркоз	60	600 мг	2 ч	Плацебо		Снизилась в группе лечения	ВАШ
М. Radhakrishnan, 2005	Ламинэктомия и дискэктомия	Наркоз	60	800 мг	Нет данных	Плацебо		Не получено различий	Цифровая шкала
С. Menigaux, 2005	Артроскопия коленных суставов	Наркоз	40	1200 мг	1 ч	Плацебо		Снизилась в группе лечения	ВАШ
С.К. Pandey, 2005	Дискэктомия	Наркоз	100	300, 600, 900, 1200 мг	2 ч	Плацебо		Снизилась в группе лечения (на дозе 600 мг и более)	ВАШ
J. Bartholdy, 2006	Лапароскопическое лигирование маточных труб	Наркоз	76	1200 мг + лорноксикам 8 мг	30 мин	Лорноксикам 8 мг		Не получено различий	ВАШ
F. Adam, 2006	Артроскопия плечевого сустава	Межлестничная блокада + наркоз	60	800 мг	2 ч	Плацебо		Не получено различий	ВАШ и цифровая шкала
Н. Al-Mujadi, 2006	Тиреоидэктомия	Наркоз	72	1200 мг	2 ч	Плацебо		Снизилась в группе лечения	ВАШ
К. Hayashida, 2007	Ортопедические или урологические	Спинальная и/или эпидуральная блокада с седацией или наркозом	44	1200 мг	90 мин	Плацебо		Снизилась в группе лечения	Не использовалась
М. Durmus, 2007	Гистерэктомия	Наркоз	75	1200 мг	1 ч	Плацебо	Габапентин + парацетамол	Снизилась в группе лечения	ВАШ
А. Turan, 2007	Операции на верхних конечностях	Местная внутривенная анестезия по Биру	40	1200 мг	1 ч	Мидазолам 0,4 мг/кг		Снизилась в группе лечения	ВАШ

В основе антигипералгического действия габапентина лежит подавление повышенной возбудимости чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга — основной причины центральной сенситизации (Y.P. Maneuf et al., 2003). Предположительно, этот эффект реализуется посредством постсинаптического связывания габапентина с альфа-2-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов данной группы нейронов, блокирования избыточного поступления кальция в нервные окончания и вызванного этим высвобождения нейромедиаторов. Для объяснения анальгетического эффекта габапентина предложены и другие гипотезы, включая действие препарата на NMDA-рецепторы, калиевые каналы, моноаминергические проводящие пути и систему опиатных рецепторов (M.C. Rowbotham, 2005; B. Gidal, R. Billington, 2006; C.P. Taylor et al., 1998; J.B. Dahl, O. Mathiesen, S. Moiniche, 2004; G.J. Sills, 2005).

Препарат обладает высоким профилем безопасности, хорошо переносится пациентами. Среди наиболее частых побочных явлений на фоне приема габапентина выделяют сонливость, утомляемость, атаксию, периферические отеки и головокружение (M.C. Rowbotham, 2005; J.B. Dahl, O. Mathiesen, S. Moiniche, 2004; J.D. Markman, R.H. Dworkin, 2006).

В некоторых исследованиях было показано, что периперативное назначение габапентина облегчает послеоперационную боль. Задача нашего исследования — систематизация накопленной доказательной базы по данному вопросу.

Методы

В электронной библиографической базе PubMed задали поиск публикаций по запросу «габапентин», «боль», «аналгезия», «анестезия» и «послеоперационный». Из результатов поиска для анализа

отобрали все рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ), в которых оценивались эффекты габапентина в лечении послеоперационной боли.

Результаты

С 2002 по 2007 год были опубликованы результаты 26 РКИ, соответствовавших критериям поиска, с участием в общей сложности 2066 пациентов, из которых 1020 получили лечение габапентином. В 17 исследованиях больные принимали габапентин только перед оперативным вмешательством (преоперативно), в остальных 9 габапентин назначался до и после операций (периперативно).

Исследования преоперативного применения габапентина

В эту группу вошли 17 исследований с участием 1437 пациентов с различными видами хирургической патологии (гинекологической, ортопедической, нейрохирургической, оториноларингологической и урологической) (табл. 1). В 13 из них применялся наркоз; в 1 — местная анестезия с седацией; в 1 — межлестничная блокада с наркозом; в 1 — спинномозговая анестезия с наркозом или седацией; в 1 — региональная внутривенная анестезия. Доза габапентина варьировала от 300 до 1200 мг; в 6 исследованиях габапентин назначался в комбинации с бензодиазепинами; в 1 — с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Во всех этих исследованиях больные контрольных групп (не получавшие габапентин) получали те же препараты комбинации.

Габапентин назначался однократно за 30 мин–2 ч до операции. Во всех исследованиях болеутоляющий эффект препарата оценивался по послеоперационной потребности в опиатных анальгетиках. Кроме того, в 14 исследованиях для объективизации результатов применялась

оценка по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), а в 1 — цифровая шкала, при этом только в одном исследовании не применялась ни одна из указанных шкал.

Исследования периперативного применения габапентина

В эту группу вошли 9 исследований с участием 629 пациентов, подвергнутых гинекологическим, оториноларингологическим или ортопедическим хирургическим вмешательствам (табл. 2). У всех пациентов применяли наркоз и назначали габапентин в суточных дозах от 1200 до 1800 мг в несколько приемов. В одном из исследований назначали бензодиазепин в комбинации с габапентином, а в контрольной группе — до операции. Препараты применяли за 1–24 ч до начала операции и в течение 1–10 дней после нее. Болеутоляющий эффект оценивался по послеоперационной потребности в опиатных анальгетиках: в 6 исследованиях — по ВАШ, в 3 — по цифровой шкале боли.

Потребность в дополнительном обезболивании

Потребность в опиатах в послеоперационном периоде у пациентов, получавших габапентин, статистически достоверно уменьшилась в 14 (82,4%) из 17 исследований преоперативного и 7 (77,8%) из 9 исследований периперативного применения габапентина.

В зависимости от дозировки габапентина получены следующие результаты. Однократная доза 1200 мг была назначена в 12 исследованиях преоперативного применения габапентина, из них в 9 (75,7%) отмечено статистически достоверное снижение частоты назначения опиатов после операций. В остальных исследованиях преоперативного применения габапентина дозы варьировали от 300 до 900 мг. При этом дозы 300, 600

и 900 мг эффективно снижали частоту назначения опиатов во всех случаях, но в двух исследованиях, где применяли 800 мг препарата, подобный эффект не наступил.

В исследованиях периперативного применения габапентина суточная доза препарата варьировала от 1200 до 1800 мг; в большинстве случаев (6 исследований) препарат применялся в дозах 1200–1600 мг. Послеоперационная частота назначений опиатов снизилась во всех исследованиях, где габапентин использовался в дозе 1200 или 1800 мг, и в 1 из 3 исследований с дозой 1600 мг.

Эффективность при оценке по шкалам выраженности болевого синдрома

Из 16 исследований преоперативного применения габапентина, где использовали оценочные шкалы, в 12 (75%) выраженность послеоперационной боли статистически достоверно уменьшилась у больных, получивших до операции габапентин. При периперативном применении препарата улучшение по шкалам выраженности болевого синдрома отмечено в 5 (55,6%) из 9 исследований. Анализ в зависимости от применявшейся дозы габапентина выявил результаты схожие с показателями потребности в опиатах: при преоперативном применении высокая эффективность отмечена на дозах 300, 600, 900 и 1200 мг, в то время как два исследования с дозой 800 мг не продемонстрировали уменьшения выраженности боли по шкалам; эффективность габапентина при периперативном его применении подтверждена во всех исследованиях с дозами 1200 и 1800 мг, и в 1 из 3 исследований с дозой 1600 мг.

Побочные эффекты

Из неблагоприятных эффектов больные отмечали послеоперационную тошноту

Продолжение на стр. 24.

Таблица 2. Исследования с назначением габапентина до и после операций (периперативно)

Исследование	Вид операции	Анестезия	Количество пациентов	Суточная доза габапентина	Время приема первой дозы (до операции)	Длительность послеоперационного приема габапентина	Лечение в контрольной группе	Другие группы больных	Потребность в опиатах	Используемые шкалы для оценки выраженности болевого синдрома	Динамика выраженности боли по шкалам	Побочные эффекты
A. Fassoulaki, 2002	По поводу рака молочной железы	Наркоз	75	1200 мг	24 ч	10	Плацебо	Мексилетин 600 мг	Снизилась в группе лечения	ВАШ	Снизилась в группе лечения	Не учитывались
G. Dierking, 2004	Гистерэктомия	Наркоз	80	1200 мг	1 ч	1	Плацебо		Снизилась в группе лечения	ВАШ	Не получено различий	Не получено различий
A. Fassoulaki, 2005	По поводу рака молочной железы	Наркоз	50	1200 мг	24 ч	8	Плацебо		Снизилась в группе лечения	ВАШ	Снизилась в группе лечения	Не учитывались
I. Gilron, 2005	Гистерэктомия	Наркоз	110	1800 мг	1 ч	4	Плацебо	Рофекоксиб 50 мг и габапентин + рофекоксиб	Снизилась в группе лечения	ВАШ	Снизилась в группе лечения	Усиление седации
S. Mikkelsen, 2006	Тонзиллэктомия	Наркоз	54	1200 мг	1 ч	5	Плацебо		Не получено различий	Цифровая шкала	Не получено различий	Усиление побочных эффектов
A. Fassoulaki, 2006	Гистерэктомия	Наркоз	60	1200 мг	24 ч	5	Плацебо		Не получено различий	ВАШ	Не получено различий	Не получено различий
A. Turan, 2006	Гистерэктомия	Наркоз	100	1200 мг	1 ч	2	Плацебо	Рофекоксиб 50 мг и габапентин + рофекоксиб	Снизилась в группе лечения	Цифровая шкала	Снизилась в группе лечения	Уменьшение послеоперационной тошноты и рвоты
A. Turan, 2006	Гистерэктомия	Наркоз	40	1200 мг + мидазолам 0,4 мг/кг	1 ч	2	мидазолам 0,4 мг/кг		Снизилась в группе лечения	Цифровая шкала	Снизилась в группе лечения	Усиление головокружения
A. Fassoulaki, 2007	Гистерэктомия	Наркоз	60	1600 мг	24 ч	7	Плацебо		Снизилась в группе лечения	ВАШ	Снизилась в группе лечения	Не получено различий

Jefferson Clivatti, Rioko Kimiko Sakata, Adriana Machado Issy

Габапентин в купировании послеоперационной боли. Обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований

Продолжение. Начало на стр. 22.

и рвоту, а также седацию и головокружение. В двух исследованиях у пациентов, получивших габапентин преоперативно, наблюдалась редукция тошноты

и рвоты по сравнению с группами контроля, в одном из исследований частота этих явлений на фоне габапентина увеличилась. Более высокая частота седации у больных, получивших габапентин преоперативно, отмечена в одном

исследовании, в другом участились случаи головокружения.

Частота послеоперационной тошноты и рвоты повысилась после приема периодически габапентина в 1 исследовании; в 1 – наблюдалась повышенная

частота седации, в 2 – участились случаи головокружения.

Обсуждение

С 2002 по 2007 год опубликовано немало исследований по оценке эффективности габапентина в купировании послеоперационной боли. Эти исследования имели существенные различия как по сложности хирургических вмешательств (от лапароскопического лигирования маточных труб в гинекологии до ламинектомии в нейрохирургии), так и по способам операционной анестезии. Применявшиеся дозы и режимы приема габапентина также варьировали от однократного приема 300 мг до четырехдневного курса в суточной дозе 1800 мг. В некоторых исследованиях габапентин комбинировали с мидазоламом или лорноксикамом, эти же препараты назначали пациентам контрольных групп, что следует учитывать при оценке результатов лечения.

Достоверная редукция частоты назначения опиатных анальгетиков и выраженности послеоперационной боли по шкалам в группах пациентов, получивших габапентин, отмечена по результатам большинства исследований. За счет своего антигипералгического действия габапентин редуцировал нейропатический компонент послеоперационной боли, повышая эффективность послеоперационной анальгезии в первые дни после вмешательства.

В то же время проведено мало исследований по изучению влияния габапентина на хроническую послеоперационную боль. Поскольку этот препарат подавляет центральную сенситизацию – один из механизмов хронизации болевого синдрома, можно было бы ожидать столь же выраженного эффекта по профилактике этого явления.

Снижение потребности в опиатах отмечено в 82,4% исследований с однократным преоперативным назначением габапентина и в 77,8% испытаниях, где препарат применялся и до и после вмешательства (периоперативно). Схожие результаты получены при анализе оценок по болевым шкалам, применявшихся в исследованиях: интенсивность послеоперационной боли снизилась у 70,6% пациентов, получивших препарат преоперативно, и у 55,6% больных – периоперативно. Таким образом, можно заключить, что однократного назначения габапентина до операции достаточно для усиления обезболивания в раннем послеоперационном периоде. В то же время длительное использование высоких доз препарата повышает вероятность возникновения побочных эффектов, таких как седация и головокружение. Минимальная однократная доза, на которой получен статистически достоверный анальгетический эффект габапентина, составила 600 мг, однако она применялась только в двух исследованиях. В большинстве испытаний габапентин назначался за 1 ч до начала операции, что, по-видимому, является оптимальным для широкой клинической практики.

Заключение

Назначение габапентина перед хирургическим вмешательством или до и после него уменьшает выраженность послеоперационной боли и потребность в дополнительном обезболивании.

Rev. Bras. Anesthesiol. 2009; 59: 1: 87-98
Напечатано в сокращении

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**



ГАТОНИН
габапентин

*возвращает
краски
жизни*

- быстро и эффективно устраняет нейропатическую боль^{1,2}
- улучшает настроение и качество жизни²
- улучшает сон²
- побочные эффекты сравнимы с плацебо¹

1. Millner, R. et al. (2004) Gabapentin, 300 mg TID, vs. Placebo for the Treatment of Postoperative Pain: A Randomized, Controlled Trial. JAMA. Dec. 2004; 292(24): 2947-2952.

2. Barak, O. et al. (2004) Gabapentin, 300 mg TID, vs. Placebo for the Treatment of Postoperative Pain: A Randomized, Controlled Trial. JAMA. Dec. 2004; 292(24): 2947-2952.

Представительство в Украине
«Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.»
02021 г. Киев, пр-т Бажана, 12-А, 8-й этаж
www.teva.ua

TEVA

БОЛЬШОЙ СИНДРОМ