

# Применение габапентина для премедикации при хирургических вмешательствах в онкоурологии

И.И. ЛЕСНОЙ, Э.А. СТАХОВСКИЙ, Л.В. КЛИМЧУК, И.И. ГАЛАК, Г.В. НАУМЧУК, К.Ю. БЕЛКА

/Национальный институт рака, Киев/

## Резюме

### Використання габапентину для премедикації при хірургічних втручаннях в онкоурології

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

*Мета дослідження.* Оцінити ефективність габапентину в дозі 300 мг для премедикації у хворих із плановими оперативними втручаннями в онкоурології.

*Матеріали та методи.* Хворі були рандомізовані на дві групи по 25 осіб: хворі в групі 1 (Гр.1) для премедикації на ніч отримували габапентин в дозі 300 мг, а зранку Омнопон 2% – 1 мл, у хворих в групі 2 (Гр.2) для премедикації зранку отримували Омнопон 2% – 1 мл. Проводили оцінку потреби у застосуванні пропофолу для індукції та фентанілу для знеболювання, час пробудження хворого після операції, оцінку інтенсивності болю через 2, 4, 6, 12 та 24 години після операції за шкалою ВАШ.

*Результати дослідження.* Було показано, що у хворих, які отримували для премедикації габапентин, потреба в пропофолі та фентанілі була достовірно нижчою у хворих в Гр.1 порівняно з Гр.2 ( $p=0,0001$ ). Тривалість відновлення свідомості достовірно не відрізнялася між групами ( $p=0,0669$ ). Інтенсивність післяопераційного больового синдрому у хворих в 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 пропофолі та фентанілі під час операції.

**Ключові слова:** біль, габапентин, премедикація

## Summary

### Premedication with Gabapentine for Surgery in Oncourology

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

*The goal of the study.* To evaluate the efficacy of gabapentin in dose 300 mg for premedication in patients with oncourology surgery.

*The material and methods.* 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 Omnopon 2% – 1 ml, patients in Gr.2 have got only Omnopon 2% – 1 ml in the morning. The dose of propofole for induction anesthesia and fentanil for analgesia, the time of awake after anesthesia and pain intensity with VAS (in 2, 4, 6, 12 and 24 hours) were controlled.

*The study results.* 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 ( $p=0,0001$ ).

*The conclusions.* The administration of gabapentine for premedication significantly decreased the pain after surgery and the decreased the doses of propofole and fentanil during anesthesia.

**Key words:** pain, gabapentine, premedication

Проблема адекватного обезболивания после операции, к сожалению, продолжает оставаться до конца не решенной проблемой современной медицины. Острая послеоперационная боль не должна рассматриваться как простой, не комфортный 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 также иммунную систему.

Хирургическое повреждение тканей происходит во время анестезии, которая важна с той позиции, что анестетики могут взаимодействовать с сенсорной перцепцией, но их эффект на обработку боли не обязательно односторонний (аналгезия). Например, сильные опиоиды вызывают и ноцицепцию, и гипералгезию [2, 3]. Ингаляционные анестетики, помимо того что вызывают амнезию и бессознательное состояние, также активируют периферические проноцицептивные ионные каналы, за счет чего усиливают нейрогенное воспаление [4].



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1904 році



10



8



6



4



2



0



ТЕБАНТИН

габапентин

БІЛЬ ВІДСТУПАЄ

Хотя опиоиды продолжают сохранять важную роль в послеоперационном обезболивании, они обладают рядом побочных эффектов [5]. Мультиmodalный подход предполагает улучшение послеоперационной анальгезии и снижение опиоидо-связанных побочных эффектов [6].

Анальгетический эффект габапентина интенсивно исследується в течение последних нескольких лет. Современные данные показали, что габапентин обладает анальгетическим и опиоидосберегающим эффектом при периоперационном обезболивании [7, 8].

Габапентин является структурным аналогом препарата  $\gamma$ -аминобутировой кислоты и первоначально использовался как адьювантный препарат для лечения малых эпилептических приступов. Противозепилептические препараты также используются для лечения нейропатической боли. Габапентин изучался как анальгетик для лечения нейропатической боли в экспериментальных и клинических исследованиях [1].

В связи с вышесказанным, целью данного исследования было изучить опиоидосберегающий и гипнотикоусиливающий эффект габапентина, используемый во время премедикации, анестезии, а также его влияние на интенсивность боли в ранний послеоперационный период при оперативных вмешательствах в онкоурологии.

## Материалы и методы исследования

После одобрения локальной комиссии по этике Национального института рака и получения письменного согласия у каждого больного в исследование было включено 50 человек, которым была проведена операция по поводу злокачественного новообразования почки. Больные были рандомизированы на две группы:

- группа 1 (Гр.1) – больные перед операцией на ночь для премедикации получали габапентин (торговое название Тебантин, компании Гедеон Рихтер) 300 мг, а утром перед операцией – комбинированный препарат группы наркотических анальгетиков Омнопон 2% 1 мл внутримышечно (в/м);
- группа 2 (Гр.2) – пациенты для премедикации утром перед операцией получали препарат Омнопон 2% 1 мл в/м.

Вводный наркоз проводился с применением пропофола, введение которого осуществляли с помощью инфузомата. Скорость инфузии составляла 600 мл/час, инфузия проводилась до исчезновения роговичного рефлекса. После введения миорелаксантов и интубации трахеи анестезия была продолжена с использованием ингаляционного анестетика севофлурана с низкпоточной вентиляцией в дозе 1–1,5 об/в в сочетании с внутривенным введением фентанила 0,005% – 2 мл под контролем показателей гемодинамики. В послеоперационный период анальгезия продолжалась путем болюсного эпидурального введения бипувакаина 0,125% – 12 мл каждые 6 часов. При недоста-

точной анальгезии проводилось повышение кратности введения бипувакаина эпидурально в вышеуказанной дозировке.

Критериями исключения из исследования были: наличие алкоголизма или наркомании в анамнезе, предшествующий прием бензодиазепинов, антидепрессантов и анальгетиков не менее чем за сутки до операции, печеночная или почечная недостаточность в стадии субкомпенсации/декомпенсации, болезни/нарушение обмена веществ (включая сахарный диабет).

Во время анестезии и операции проводился учет потребности для вводного наркоза – пропофола, во время операции – фентанила, 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) часа после окончания операции. Оценку боли проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли (от 0 – нет боли до 10 – наиболее сильная, нестерпимая боль).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения «STATISTICA 8.0» (StatSoft. link., 2008). Оценку распределения непрерывных данных в группах проводили с построением диаграмм распределения, а также по критерию Колмогорова–Смирнова. В некоторых случаях сравнение между группами осуществляли, используя непараметрические методы оценки данных. Описательная статистика включала вычисление средней со стандартной ошибкой и 95% доверительный интервал (ДИ) стандартного отклонения. Сравнение между группами количественных показателей проводили с использованием критерия Манна–Уитна, качественных – с использованием двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми различия считали при вероятности ошибки 1-го рода менее 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и их обсуждение

В исследование было включено 50 больных, которым была выполнена операция в объеме резекции почки (РП) или нефрэктомии (НЭ) за период с июля по ноябрь 2011 г. Больные в группах исследования были сопоставимы по возрасту, полу, объему и продолжительности оперативного вмешательства (таблица). Один больной в Гр.2 был

Таблица. Характеристика больных в группах исследования

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

Примечания: РП – резекция почки, НЭ – нефрэктомия; \* – Fisher's P Two-tailed test, \*\* – Mann-Whitney U Test.



10

8

6

4

2

0

# ТЕБАНТИН

габапентин

## БІЛЬ ВІДСТУПАЄ



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1904 році

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ТЕБАНТИН (TEBANTIN)**

**Форма випуску.** Капсули по 300 мг №50 та №100.

**Фармакологічні властивості.** Габапентин є структурним аналогом гама-аміномасляної кислоти (ГАМК). Ліпофільність молекули габапентину сприяє проникненню його крізь гематоенцефалічний бар'єр. Точний механізм дії невідомий. Габапентин зв'язується з допоміжними протеїнами вольтажзалежними натрієвими каналами і як результат – модулює дію кальцієвих каналів та вивільнення трансмітерів.

**Показання до застосування.**

Лікування невропатичного болю у дорослих. Рекомендовані режими призначення препарату.

**А)** У перший день – 300 мг габапентину (по одній капсулі 300 мг один раз на добу).

На другий день – 600 мг габапентину (по одній капсулі 300 мг 2 рази на добу).

На третій день – 900 мг габапентину (по одній капсулі 300 мг 3 рази на добу);

**або**

**Б)** При дуже інтенсивному болю у перший день можна приймати по одній капсулі 300 мг 3 рази, що відповідає 900 мг габапентину на добу. Потім протягом одного тижня добова доза може бути збільшена до 1800 мг.

У деяких випадках може знадобитися подальше збільшення дози. Добова доза не повинна перевищувати 3600 мг і має бути неодмінно розділена на три прийоми.

**Побічна дія.**

Сонливість, запаморочення, втома і порушення координації рухів (атаксія), ністагм, порушення зору (диплопія, амбліопія), головний біль, тремор, сухість у роті, дизартрія, амнезія, порушення мислення, депресія, занепокоєння, емоційна лабільність, нудота, блювання, анорексія, астенія, парестезія, безсоння, біль у животі, спині, жар, вазодилатація, запор, пронос, диспепсія, посилення апетиту, сухість у горлі, лейкопенія, периферичні набряки, переломи кісток, міалгії, кашель, фарингіт, задишка, риніт, свербіж, висипка.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до будь-якого інгредієнта препарату, гострий панкреатит, період годування груддю.

**Особливості застосування.**

Хворим зі зниженою функцією нирок габапентин призначають у знижених дозах. Є повідомлення про випадки виникнення геморагічного панкреатиту під час лікування габапентином. Тому з появою перших ознак гострого панкреатиту (невщухаючий біль з боку органів черевної порожнини, нудота, повторне блювання) слід припинити лікування габапентином. Через відсутність достатньої кількості клінічних спостережень із застосування габапентину під час вагітності призначення капсул Тебантин у цей період можливе лише після ретельної оцінки співвідношення можливого ризику та сприятливого ефекту терапії.

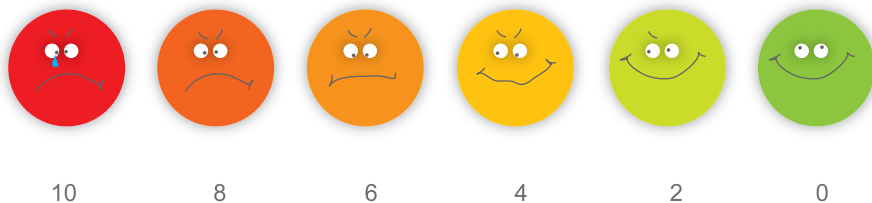
Слід уникати керування автомобілем і виконання робіт, пов'язаних з підвищеним ризиком травматизму, особливо на початку лікування, у періоди збільшення доз і переходу на інший протиепілептичний препарат. Алкоголь може підсилити побічні ефекти габапентину з боку центральної нервової системи (наприклад, викликати сонливість).

**Умови відпуску.** За рецептом. Форма Ф-1.

Р.П. №IIA/3421/01/01, №IIA/3421/01/02,  
 № IIA/3421/01/03.

Наказ МОЗ України від 15.12.2006 р. №834.

Повну та більш детальну інформацію про препарат **ТЕБАНТИН** можна знайти на сайті компанії «Ріхтер Гедеон Нрт»: [www.richter.com.ua](http://www.richter.com.ua)



**БІЛЬ ВІДСТУПАЄ**



**ТЕБАНТИН**  
*габапентин*



**РІХТЕР ГЕДЕОН**  
*Засновано у 1901 році*

Представництво  
 «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні  
 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.  
 Тел.: (044) 492-99-11, 492-99-19.  
 E-mail: [ukraine@richter.kiev.ua](mailto:ukraine@richter.kiev.ua)  
[www.richter.com.ua](http://www.richter.com.ua)

исключен из исследования из-за нестабильной гемодинамики вследствие массивной кровопотери во время операции.

У больных в Гр.1 общая доза пропофола для индукции в наркоз составила 110,4±19,7 мг (15,4–27,4 ДИ), у больных в Гр.2 – 193,7±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±65,3 мкг (51–90,9 ДИ), в Гр.2 – 400±72,2 мкг (56,1–101,3 ДИ),  $p=0,0001$  (Mann-Whitney U Test). Длительность восстановления сознания у больных в Гр.1 составила 16,2±2,5 мин (1,96–3,5 ДИ), у больных в Гр.2 этот показатель составил 14,8±1,9 мин (1,5–2,7 ДИ),  $p=0,0669$  (Mann-Whitney U Test).

При оценке уровня боли в ранний послеоперационный период было установлено, что у больных в Гр.1 уровень боли через 2 часа после операции составил 0,48±0,71 балла и находился в области низких значений в течение всего периода наблюдения (рисунок). У больных в Гр.2 уровень боли через 2 часа после операции составил 1,46±0,88 балла с постепенным ростом к концу периода наблюдения до 3,25±0,53 балла,  $p=0,0001$  ( $\chi^2=111,58$ ,  $df=9$ , Median Test). У больных в Гр.1 одному (4%) больному потребовалось для обезболивания дополнительное введение бипувакаина 0,125% – 12 мл. В Гр.2 у 12 (50%) больных для дополнительного обезболивания потребовалось увеличение кратности введения бипувакаина эпидурально 0,125% – 12 мл до 5–6 раз в сутки,  $p=0,005$  (Fisher's P Two-tailed test).

Результаты проведенного исследования показали, что дополнительное включение препарата Тебантин в дозе 300 мг при проведении премедикации у больных значительно снижало уровень боли в ранний послеоперационный период, снижало дозу пропофола для вводного наркоза и значительно снижало дозу фентанила во время анестезии при сравнении 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 применялся до нанесения хирургической травмы [9]. В моделях ноцицепции на животных габапентин снижал гиперчувствительность, связанную с повреждением нервов, воспаление и боль после операции [10]. Применение габапентина может играть определенную роль в предупреждении послеоперационной боли, а в комбинации с другими анальгетиками – может обладать синергическим анальгетическим эффектом [11]. Поскольку габапентин усиливает действие морфина, а их комбинированное применение обуславливало более выраженный анальгезирующий эффект по сравнению с применением только морфина, было выдвинуто предположение, что габапентин может оказывать селективный эффект на процессы ноцицепции, вовлеченные в центральную нейрональную сенситизацию [12]. Это

может быть основанием для применения габапентина при лечении острой послеоперационной боли [12, 13]. Антигипералгетический эффект габапентина является результатом его действия на  $\alpha_2$ - $\Delta$  субъединицу вольтажзависимых  $Ca^{2+}$  каналов, которые контролируются задними корешковыми ганглиями и спинным мозгом после периферического повреждения [14]. Габапентин также может вызывать антигипералгезию за счет снижения глутаматергической передачи в спинном мозге [15]. Он может тормозить центральную нейрональную сенситизацию и гипералгезию через вольтажзависимые  $Ca^{2+}$  каналы, приводя к прямому постсинаптическому или пресинаптическому притоку  $Ca^{2+}$ , который снижает нейротрансмиссию возбуждательных аминокислот [11].

## Заключение

В проведенном исследовании показано, что применение габапентина (препарат Тебантин) в дозе 300 мг для премедикации у больных при проведении операции на почках значительно снижает интенсивность острой послеоперационной боли, а также потребность в дополнительном обезболивании в ранний послеоперационный период. Учитывая, что в настоящее время отмечается повышение частоты развития постхирургического хронического болевого синдрома [3], применение Тебантина может способствовать значительному уменьшению частоты его развития.

## Литература

1. Mao J., Chen L.L. Gabapentin in pain management // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 91. P. 680–687.
2. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systemic review // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104. – P. 570–587.
3. Eisenach J.C. Expanding our horizons. Transition of Acute Postoperative Pain to Persistent Pain and Establishment of Chronic Postsurgical Pain Services // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 111. – P. 461–463.
4. Matta J.A., Cornett P.M., Miyares R.L. et al. General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 105. – P. 8784–8789.
5. Kehlet H. Postoperative opioid sparing to hasten recovery: what are the Issues // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102. – P. 1083–1095.
6. Kehlet H., Dahl J.B. The value of «multi-modal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment // *Anesth. Analg.* – 1993. – Vol. 77. – P. 1048–1056.
7. Ho K.Y., Gan T.J., Habib A.S. Gabapentin and postoperative pain – a systematic review of randomized controlled trials // *Pain.* – 2006. – Vol. 126. – P. 91–101.
8. Tiippana E.M., Hamunen K., Kontinen V.K., Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104. – P. 1545–1556.
9. Rorarius M.G., Mennander S., Suominen P. et al. Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy // *Pain.* – 2004. – Vol. 110. – P. 75–81.
10. Dirks J., Petersen K.L., Rowbotham M.C., Dahl J.B. Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat/capsaicin sensitization // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 97. – P. 102–107.
11. Hurley R.W., Chatterjee D., Feng R.M., Taylor C.P. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 97. – P. 1263–1273.
12. Turan A., Karamanlioglu B., Memis D. et al. Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 100. – P. 935–938.
13. Chandra K.P., Singhal V., Kumar M. Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered pre-emptively or post-incision // *Can. J. Anesth.* – 2005. – Vol. 52. – P. 827–831.
14. Yoon M.H., Yaksh T.L. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on the formalin test in the rat // *Anesth. Analg.* – 1999. – Vol. 89. – P. 434–439.



# ТЕБАНТИН

габапентин



10



8



6



4



2



0



ПІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1904 році

БІЛЬ ВІДСТУПАЄ