

Габапентин: есть ли место антиконвульсантам в схемах лечения острой послеоперационной боли? (аналитический обзор)

А. М. Овечкин, И. В. Ефременко

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Gabapentin. Is it relevant to management of acute postoperative pain? Analytical review

A. M. Ovechkin, I. V. Efremenko

The I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

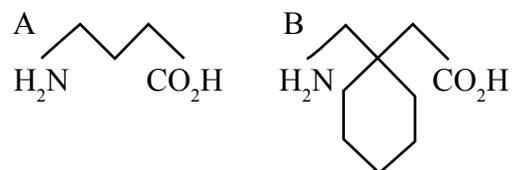
Настоящим обзором мы продолжаем тему опиоидной послеоперационной анальгезии, актуальность которой не вызывает сомнений. Негативные свойства опиоидных анальгетиков, в частности их способность индуцировать гиперальгезию, подробно обсуждались в предыдущем нашем обзоре, посвященном применению кетамина в качестве препарата, предупреждающего развитие послеоперационного болевого синдрома. По мнению ряда зарубежных специалистов, послеоперационное назначение опиоидных анальгетиков ассоциируется с увеличением числа осложнений послеоперационного периода, а также увеличивает стоимость пребывания пациента в клинике (Wheeler M. et al., 2002; Oderda G., 2003).

Не лишены побочных эффектов и нестероидные противовоспалительные препараты. В связи с этим возникает вопрос: а какими свойствами должен обладать гипотетический «идеальный» анальгетик? Очевидно, он не должен вызывать угнетения дыхания, тошноты и рвоты, негативного влияния на функции ЖКТ. Желательно наличие опиоидсберегающего эффекта, умеренного седативного действия. Препарат не должен оказывать ulcerогенного, нефротоксического действия, влиять на механизмы гемостаза. И наконец, способ его применения должен быть минимально инвазивным. Есть ли у нас что-то подобное в арсенале?

Взглянем на габапентин, препарат исходно не рассматривавшийся в качестве анальгетика. Габапентин был внедрен в клиническую практику в 1993 г. в качестве противосудорожного препарата второго поколения. Вскоре была выявлена

его эффективность в лечении ряда хронических нейрогенных болевых синдромов, в частности постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, тригеминальной невралгии и т. д. В 2002 г. в журнале *Anesthesiology* была опубликована работа J. Dirks и соавт., позволившая переосмыслить клиническое значение габапентина и рассматривать его как анальгетик широкого спектра действия. За последние годы был выполнен ряд исследований, продемонстрировавших положительное влияние габапентина на острую послеоперационную боль, его анксиолитическое действие, снижение риска формирования хронического болевого синдрома, снижение частоты ПОТР и даже риска развития делирия.

Габапентин является структурным аналогом нейромедиатора ГАМК (см. рисунок).



Структурная формула ГАМК (А) и габапентина (В)

Фармакокинетика габапентина имеет дозозависимый характер. После однократного приема *per os* 300 и 600 мг биодоступность составляет 60 и 40% соответственно, т. е. снижается с увеличением дозы. Препарат практически не связывается белками плазмы (3–5%). Объем распределения составляет около 0,6–0,8 л/кг. После приема 300 мг пиковая плазменная концентрация 2,7 мкг/мл достигается в течение 2–3 ч. Габапентин легко

преодолевают гематоэнцефалический барьер. Концентрация в СМЖ составляет от 5 до 35% от плазменной, а в ткани головного мозга – до 80%.

Габапентин в организме не подвергается метаболизму, выводится почками в неизменном виде. Скорость элиминации зависит от клиренса креатинина. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения после однократного приема находится в пределах 4,7–8,7 ч.

Из побочных эффектов чаще всего отмечают сонливость (около 15,2%), головокружение (10,9%) и атаксию (2,6%).

Каким же образом антиконвульсант стал эффективным препаратом лечения острой боли? Традиционно патофизиологические механизмы и принципы лечения острой послеоперационной и хронической нейропатической боли рассматривались раздельно, поскольку не было выявлено явных точек их пересечения. Опиоиды, НПВС и местные анестетики более или менее успешно использовали для лечения острой боли. Антидепрессанты и антиконвульсанты назначали специалисты по лечению боли хронической. Однако на сегодняшний день выявлены некоторые общие патофизиологические механизмы, связывающие острые и хронические болевые синдромы. В частности, аллодиния и гипералгезия – ключевые признаки боли нейропатической, однако эти феномены зачастую выявляются и у пациентов, перенесших хирургические вмешательства или получивших травмы. Сенситизация нейронов задних рогов спинного мозга, являющаяся основным механизмом формирования нейрогенных болевых синдромов, продемонстрирована и на моделях острой боли.

Послеоперационная боль имеет ноцицептивный и нейропатический компоненты. Ноцицептивный обусловлен активацией периферических ноцицепторов с формированием ноцицептивных стимулов и проведением их по афферентным волокнам в задние рога спинного мозга, а оттуда – в супраспинальные структуры. Местные анестетики, НПВС, опиоидные анальгетики позволяют достаточно успешно препятствовать реализации вышеуказанных механизмов. Нейропатический компонент связан с повреждением нервных волокон и характеризуется изменениями модуляции боли, а также центральной сенситизацией. Клиническим результатом является формирование гипералгезии и даже аллодинии.

В 2004 г. в обзорной статье J. Dahl и соавт. были проанализированы данные 7 исследований,

посвященных эффективности назначения габапентина с целью послеоперационного обезболивания. В 6 из них было выявлено достоверное снижение потребности пациентов в дополнительном назначении анальгетиков в течение 24 ч после операции. Пациенты, включенные в данные исследования, перенесли абдоминальную или вагинальную гистерэктомию, операции на позвоночнике, радикальную мастэктомию, лапароскопическую холецистэктомию. С тех пор было опубликовано немало работ, подтверждающих анальгетический потенциал габапентина и целесообразность его использования для профилактики и лечения послеоперационной боли.

Каковы механизмы анальгетического действия препарата? Несмотря на структурное сходство с ГАМК, габапентин не взаимодействует ни с ГАМК_A-, ни с ГАМК_B-рецепторами. Антиноцицептивный эффект обусловлен связыванием препарата с альфа₂-дельта субъединицами пресинаптических потенциалзависимых Ca²⁺-каналов нейронов задних рогов спинного мозга, функциональная активность и количество которых резко увеличивается при повреждении периферических тканей. Активация α₂δ-субъединиц усиливает поток ионов Ca²⁺ по кальциевым каналам и удлиняет деполяризацию. Повышенный вход ионов Ca²⁺ в клетку увеличивает высвобождение глутамата и субстанции P из нервных окончаний. При этом активируются NMDA-рецепторы и развивается феномен «взвинчивания» (wind-up).

Примечательно, что габапентин блокирует потенциалзависимые Ca²⁺-каналы только с активированными α₂δ-субъединицами, не оказывая влияния на вход ионов Ca²⁺ в интактные, не активированные ноцицептивной стимуляцией нейроны. В результате блокады габапентином α₂δ-субъединиц снижается вход ионов кальция в нервные окончания и высвобождение нейротрансмиттеров. Таким образом, антигипералгезивный эффект габапентина обусловлен снижением глутаминергической передачи на уровне спинного мозга и подавлением активности потенциалзависимых Ca²⁺-каналов, что в совокупности снижает синаптическую передачу. Другие клеточные механизмы, вероятно, участвующие в реализации анальгетического эффекта габапентина, включают воздействие на NMDA-рецепторы, Na⁺-каналы, моноаминергические проводящие пути и опиоидную систему.

Большинство исследований сфокусировано на спинальных механизмах действия препарата. В то же время в работе M. Tanabe и соавт. (2005) было

продемонстрировано супраспинальное действие габапентина, в частности активация нисходящих бульбо-спинальных адренергических проводящих путей. Из нисходящих тормозных норадренергических аксонов, исходящих преимущественно из *locus ceruleus* и прилегающих ядер ствола, в задних рогах спинного мозга высвобождается норадреналин. При этом подавляется активность спинальных ноцицептивных нейронов за счет активации α_2 -адренорецепторов. Периферическое воспаление усиливает вышеуказанные тормозные механизмы и повышает чувствительность спинальных нейронов к нисходящему адренергическому торможению.

По данным К. Hayashida и соавт. (2007), введение габапентина экспериментальным животным, как *per os*, так и в желудочки головного мозга, препятствовало развитию гиперчувствительности после повреждения задней лапы (разрез 1 см). Этот эффект блокировался интратекальным введением антагонистов α_2 -адренергических рецепторов. В клинических исследованиях назначение 1200 мг габапентина за 90 мин до операции достоверно повышало содержание норадреналина в спинномозговой жидкости в сравнении с пациентами, получавшими плацебо.

Помимо прямого анальгетического действия, габапентин обладает способностью предотвращать развитие острой толерантности к опиоидам, а также устранять уже развившуюся толерантность. В частности, в экспериментальных условиях было продемонстрировано свойство габапентина подавлять развитие антиноцицептивной толерантности к морфину (Gilron I. et al., 2003).

Чаще всего препарат назначают однократно, за 1–2 ч до операции *per os*. Поскольку при увеличении дозы биодоступность препарата снижается, особенно актуальным является вопрос выбора оптимальной дозы. В исследовании, выполненном у пациентов, перенесших задний поясничный спондилодез (Elstraete A. et al., 2008), средняя эффективная анальгетическая доза габапентина (ED_{50}) составила 21,7 мг / кг (от 19,9 до 23,5 мг / кг). Согласно данным С. Pandey и соавт. (2005), превентивная доза габапентина 5 мг / кг у пациентов, перенесших дискэктомию на поясничном уровне, снижала послеоперационную потребность в фентаниле на 35% в течение 24 ч. Различия в дозах, очевидно, объясняется различной травматичностью хирургических вмешательств. В исследовании А. Turan и соавт. (2004) у пациентов, также оперированных на позвоночнике (преимущественно дискэктомию), 38%

снижение потребности в морфине было достигнуто однократным предоперационным введением габапентина в дозе 16 мг/кг.

В целом вопрос об оптимальной дозе габапентина, времени и длительности его назначения остается нерешенным. В уже упоминавшемся исследовании С. Pandey повышение дозы препарата с 300 до 600–1200 мг усиливало опиоидсберегающий эффект препарата. Не исключено, что доза 300 мг вообще является малоэффективной. В частности, в исследовании А. Gregg и соавт. (2001) она не оказывала влияния на интенсивность боли у пациентов, перенесших лапароскопические операции.

Нет убедительных данных о преимуществах предоперационного применения перед послеоперационным, хотя, исходя из фармакокинетики габапентина, целесообразным представляется его назначение именно за 1–2 ч до операции. Длительность назначения, очевидно, должна определяться травматичностью хирургического вмешательства. Так, А. Fassoulaki и соавт. (2002) сообщили о значительном снижении интенсивности болевых ощущений жгучего характера у пациенток, перенесших мастэктомию с аксиллярной лимфодиссекцией, на фоне приема 400 мг габапентина в течение 10 дней (начиная со дня, предшествовавшего операции).

Разделение суточной дозы препарата на несколько приемов способно повысить его эффективность, что обусловлено длительностью периода полувыведения (см. выше).

Целесообразно ли назначение габапентина пациентам, послеоперационное обезболивание которых осуществляется с использованием тех или иных вариантов регионарной анальгезии? В исследовании А. Turan и соавт. (2006) было показано, что назначение 1200 мг габапентина до операции и в течение 2 сут после нее достоверно снижало интенсивность послеоперационной боли у пациентов, оперированных на нижних конечностях, которым проводилась послеоперационная контролируемая пациентом эпидуральная анальгезия (КПЭА), в сравнении с теми, кто получал КПЭА «в чистом виде». Потребность в КПЭА была существенно ниже в группе с применением габапентина спустя 24, 48 и 72 ч после операции. У пациентов группы, получавшей габапентин, отмечалась меньшая выраженность моторной блокады и большая удовлетворенность качеством послеоперационного обезболивания.

Сочетание габапентина с регионарной анестезией/анальгезией особенно показано в тех

случаях, когда зона действия местного анестетика не перекрывает всей площади вероятного формирования гипералгезии. В качестве примера можно привести абдоминальную гистерэктомию, выполненную в условиях общей анестезии с инфильтрацией мягких тканей в области разреза местными анестетиками. Такая методика способствует снижению интенсивности послеоперационной боли и потребности в анальгетиках. Однако развивающаяся после операции механическая гипералгезия во многом обусловлена манипуляциями на брюшине, не защищенной регионарной блокадой. В этой ситуации габапентин за счет центрального действия способен в определенной степени препятствовать формированию вторичной гипералгезии и, следовательно, способствовать снижению интенсивности боли.

Важным свойством габапентина является способность снижать частоту формирования хронических послеоперационных болевых синдромов (ХПБС). ХПБС имеет воспалительный и нейропатический компоненты. Активация $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциалзависимых кальциевых каналов, являющихся «мишенями» действия габапентина, играет важную роль в механизмах индуцированной повреждением нервных волокон центральной сенситизации. Кроме того, из экспериментальных исследований известно, что препарат подавляет эктопическую нейрональную активность в поврежденных нервах (Pan H. et al., 1999).

По данным N. Brogly и соавт. (2008), назначение 1200 мг препарата за 2 ч до резекции щитовидной железы в условиях общей анестезии + блокада шейного сплетения позволило снизить частоту возникновения болевого синдрома через 6 мес после операции с 28% (7 из 25) в группе сравнения до 4% (1 из 25) в основной группе. Болевые ощущения имели нейропатический жгучий характер. Интересно отметить, что в первые 24 ч после операции не было выявлено различий по интенсивности боли и потребности в анальгетиках между группами. Вероятно, это объясняется остаточным эффектом блока шейного сплетения, препятствовавшим развитию центральной сенситизации. На этом фоне ранний антигипералгезивный эффект габапентина оказался «замаскированным».

В исследовании A. Fassoulaki и соавт. (2005) изучали возможность предупреждения развития как острого, так и хронического постмастэктомического болевого синдрома при помощи мультимодальной анальгезии, включающей 400 мг габапентина вечером накануне операции, а затем через каждые 6 ч до 8-х послеоперационных суток,

а также нанесение крема EMLA вокруг операционной раны в течение 3 сут и орошение элементов плечевого сплетения в подмышечной области 10 мл 0,75% ропивакаина во время операции. В группе с применением мультимодальной анальгезии требуемые дозы анальгетиков в послеоперационном периоде были приблизительно в 2 раза ниже, чем в группе сравнения.

Хронические болевые ощущения через 3 мес после операции отмечали в основной группе 46% пациенток после секторальной резекции железы и 44% после мастэктомии, в группе сравнения – 82 и 80% соответственно. Через 6 мес после операции средняя частота хронической боли в основной группе составляла 30%, в группе сравнения – 57%.

Однако есть и негативные данные. У пациентов, перенесших абдоминальную гистерэктомию, назначение 1200 мг габапентина за 1 ч до операции, а затем в той же дозе однократно в течение 2 сут не приводило к снижению частоты появления болевых ощущений (4–8%) в течение 3 мес наблюдения в сравнении с контрольной группой (Turan A. et al., 2006).

L. Nikolajsen и соавт. (2006) исследовали влияние 30-суточного назначения габапентина (3 раза в сутки) на развитие постампутационного болевого синдрома у 46 пациентов, перенесших ампутации нижней конечности по поводу окклюзирующего сосудистого заболевания. Суточную дозу препарата плавно увеличивали с 300 мг в первые дни до 2400 мг к 13–15 сут. Не было выявлено влияния габапентина на частоту возникновения фантомной боли и боли в культe.

Габапентин может быть использован не только для профилактики, но и для лечения сформированного ХПБС. Постторакопический болевой синдром является серьезной медицинской проблемой, поскольку частота его возникновения может достигать 50–70%. Чаще всего боль имеет ноющий характер, но у 5% пациентов характеризуется как «интенсивная» и «инвалидизирующая». Через год после перенесенной операции болевые ощущения сохраняются более чем у 40% пациентов. Даже после торакопических операций, считающихся минимально инвазивными, стойкие (несколько лет) дискомфортные болевые ощущения испытывают до 63% пациентов. Межреберная невралгия является одним из основных компонентов болевого синдрома, развившегося после травмы или хирургического вмешательства на органах грудной клетки.

В исследование А. Sihoe и соавт. (2006) были включены 22 пациента, перенесших торакаскопические операции, 8 – торакотомии, 3 – срединную стернотомию, 12 – закрытую травму грудной клетки. Средняя длительность существования болевого синдрома до начала лечения составляла 5,7 мес, средняя длительность назначения габапентина – 21,9 нед (от 1 до 68). Побочные явления – легкая сонливость и головокружение были отмечены у 18 пациентов (40%). Лишь у 3 из них (6,7%) пришлось отменить габапентин. В результате лечения габапентином 33 пациента (73,3%) отметили существенное снижение интенсивности боли. У 42,2% пациентов интенсивность боли снизилась на 50% от исходной. Наиболее отчетливый эффект наблюдали у пациентов с исходно высоким уровнем интенсивности боли.

Актуальным является вопрос комбинированного назначения габапентина с анальгетиками, обладающими иными механизмами действия.

В исследовании А. Turan и соавт. (2006) габапентин рассматривается как альтернатива селективному ингибитору ЦОГ-2 рофекоксибу (ныне отозванному компанией-производителем с фармацевтического рынка), поскольку назначение обоих препаратов пациенткам, перенесшим абдоминальную гистерэктомию, характеризовалось сходным морфинсберегающим эффектом и снижением интенсивности болевого синдрома. Наилучший же эффект был получен при одновременном использовании габапентина и рофекоксиба, т. е. можно говорить о синергизме их действия. Аналогичные результаты были получены I. Gilron и соавт. (2005). С нашей точки зрения, перспективным (и практически неизученным) направлением представляется сочетанное применение габапентина и более мощных по анальгетическому эффекту неселективных НПВС.

Влияние габапентина на течение периоперационного периода

Помимо снижения интенсивности острой послеоперационной боли и вероятности ее хронизации, габапентин обладает рядом позитивных эффектов, повышающих целесообразность его применения в периоперационном периоде. В частности, он снижает периоперационную тревожность в сравнении с плацебо, хотя и уступает по этому эффекту бензодиазепинам. Назначенный за 2 ч до артроскопической пластики крестообразной связки, препарат уменьшил периоперационный уровень тревожности с 68 мм в контрольной

группе (по 100 мм визуально-аналоговой шкале) до 28 мм (Menigaux C. et al., 2005).

Весьма интересной (и одновременно труднообъяснимой) является способность габапентина нивелировать гемодинамический ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи, продемонстрированная в двух рандомизированных исследованиях. В одном из них назначение габапентина в суточной дозе 1600 мг (разделенной на 4 приема с 6-часовым интервалом) за день до операции достоверно снизило выраженность прессорной реакции в ответ на интубацию у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию (Fassoulaki A. et al., 2006). Было отмечено достоверно меньшее повышение ($p < 0,004$) АД сист и АД диаст в течение первых 10 мин после интубации трахеи у пациенток, получавших габапентин, по сравнению с получавшими плацебо. Однако препарат не оказывал влияния на изменения ЧСС. В другом исследовании пациенты получали 400 или 800 мг габапентина однократно за 1 ч до операции. На фоне приема 800 мг препарата отметили достоверно меньшее повышение АД ср и ЧСС ($p < 0,005$) в ответ на интубацию по сравнению с пациентами контрольной группы (Memis D. et al., 2006) и теми, кто получал 400 мг.

Предоперационное назначение габапентина облегчает раннюю послеоперационную разработку коленного сустава (особенно сгибание) после пластики передней крестообразной связки (Menigaux C. et al., 2005).

В целом можно сказать, что габапентин оказывает опосредованное положительное влияние на послеоперационную реабилитацию пациентов. Так, у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию, на фоне приема габапентина достоверно повышалась пиковая скорость выдоха (PEFR) в течение 1-х и 2-х сут в сравнении с получавшими плацебо (Gilron I. et al., 2005). Периоперационное назначение габапентина значительно увеличивало форсированную жизненную емкость, а также PEFR спустя 24 и 48 ч после торакотомии (Omran A., Mohamed A., 2005). Насыщение капиллярной крови кислородом в первые 24 ч после операции было достоверно выше у пациентов, получавших габапентин, в сравнении с теми, кто получал плацебо.

Есть данные о том, что габапентин способствует сокращению сроков пареза кишечника после операций на органах нижнего этажа брюшной полости, в частности после абдоминальной гистерэктомии (Turan A. et al., 2006). Механизмы данного эффекта не изучены.

Способность габапентина снижать частоту и выраженность тошноты впервые была выявлена у пациентов, которым проводили химиотерапию. Предполагаемым механизмом является подавление активности нейротрансмиттера тахикинина. Определенную роль играет и опиоидсберегающий эффект.

Была изучена способность габапентина снижать частоту послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). У 250 пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, назначение 600 мг габапентина за 2 ч до операции (Pandey S. et al., 2006) достоверно снижало частоту ПОТР в сравнении с пациентами, которые получали плацебо (37,8 и 60% соответственно). Снижение частоты ПОТР было отмечено и в ряде исследований, посвященных изучению влияния габапентина на послеоперационную боль (Kong V., Irwin M., 2007).

Еще одной серьезной проблемой периоперационного периода является развитие делирия. В США периоперационный делирий ежегодно регистрируется более чем у 2 млн госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. Отечественная статистика нам не известна, да и вряд ли она существует.

В исследовании J. Leung и соавт. (2006) изучали влияние предоперационного (за 1–2 ч) и послеоперационного (в течение 3 сут) назначения 900 мг габапентина на развитие делирия у пациентов, перенесших вмешательства на позвоночнике. В группе получавших габапентин не было отмечено ни одного случая делирия, в группе плацебо – у 5 из 12 (42%). Механизм действия препарата и в данном случае не понятен. Отчасти его можно объяснить опиоидсберегающим эффектом.

Назначение габапентина может быть целесообразным и для устранения дискомфорта, обусловленного катетеризацией мочевого пузыря и являющегося достаточно частой жалобой. В основном пациентов беспокоят постоянные императивные позывы к мочеиспусканию. В исследовании A. Agarwal и соавт. (2007) назначение 600 мг габапентина за 1 ч до операции позволило снизить частоту дискомфортных ощущений с 80% в группе сравнения до 50% у пациентов, перенесших плановую чрескожную нефролитотомию. Габапентин способен подавлять периферическую сенситизацию за счет снижения активности афферентных С-волокон. Кроме того, он снижает гиперактивность детрузора за счет модуляции афферентного входа из мочевого пузыря и подавления возбудимости сакрального рефлекторного центра.

Центральное действие габапентина проявляется снижением сенситизации нейронов задних рогов спинного мозга. Очевидно, вышеописанный комплексный механизм действия препарата и позволяет уменьшить ощущения дискомфорта при катетеризации мочевого пузыря.

Для полноценной оценки комплексного влияния габапентина на послеоперационную реабилитацию пациентов, без сомнения, необходимы дополнительные крупномасштабные исследования.

Мы же, в завершение обзора, как обычно, приведем данные доказательной медицины, суммирующие целесообразность использования габапентина для профилактики и лечения острого послеоперационного болевого синдрома.

Метаанализ E. Tiirra и соавт. (2007) выявил целесообразность предоперационного однократного назначения габапентина для снижения интенсивности послеоперационной боли и потребности в анальгетиках. В различных исследованиях было установлено, что назначение от 300 до 1200 мг габапентина снижает потребность в морфине от 20 до 60%.

Метаанализ P. Peng и соавт. (2007) был посвящен анализу анальгетической эффективности габапентина и выраженности его опиоидсберегающего эффекта. Поиск данных осуществлялся по 8 электронным базам данных (MEDLINE, EMBASE, PubMed и др.) за период с 1966 по март 2006 г. Критериям включения отвечали 18 исследований. В 12 из них использовалась суточная доза 1200 мг. В 11 исследованиях габапентин назначался однократно за 1–2 ч до операции. В подавляющем большинстве исследований был подтвержден опиоидсберегающий эффект габапентина в первые 24 ч после операции (в среднем – 35%), достоверное снижение интенсивности боли в покое на протяжении тех же 24 ч (от 7,2 до 14,3 мм по 100 мм ВАШ), а также при движении – от 8,2 до 10,2 мм (через 2, 4 и 12 ч после операции).

J. Clivatti и соавт. осуществили анализ всех клинических рандомизированных исследований, выполненных в 2002–2007 гг. и оценивавших влияние габапентина на формирование послеоперационного болевого синдрома. Всего было включено 26 исследований (1020 пациентов). В 17 из них пациенты получали однократную дозу препарата (от 300 до 1200 мг) в интервале от 30 мин до 2 ч перед операцией. В остальных исследованиях препарат назначали за 24 ч до операции и продолжали применять в течение 10 сут. Суточная доза

составляла от 1200 до 1800 мг. Значимое снижение интенсивности боли было отмечено у 75% пациентов, получавших габапентин однократно, и 55,6% получавших его длительно. Потребление опиоидов было снижено у 82,4% пациентов при однократном приеме и у 77,8% при длительном приеме препарата. Из побочных эффектов чаще всего отмечались головокружение и избыточная седация. Частота составила 5,9 и 5,9% при однократном приеме, 22,2 и 11,1% – при многократном соответственно.

Мы далеки от того, чтобы рассматривать габапентин в качестве идеального анальгетика для лечения послеоперационной боли. Более того,

в инструкции к препарату купирование послеоперационной боли не значится среди показаний. Однако показанием является лечение нейропатической боли, а нейропатический компонент, как указывалось выше, зачастую представлен в структуре послеоперационной боли. В США габапентин – рекордсмен среди 160 наиболее часто назначаемых препаратов в отношении назначения по показаниям, не упомянутым в инструкции (Kong V., Irwin M., 2007).

Таким образом, совокупность накопленных на сегодняшний день научных данных позволяет рекомендовать применение габапентина в дозе 900–1200 мг за 1–2 ч до операции.

Литература

1. Agarwal A., Dhiraaj S., Pawar S. An evaluation of the efficacy of gabapentin for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study // *Anesth. Analg.* 2007; 105: 1454–1457.
2. Brogly N., Wattier J-M., Andrieu G. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block // *Anesth. Analg.* 2008; 107: 1720–1725.
3. Clivatti J., Sakata R., Issy A. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain // *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2009; 59: 87–98.
4. Dahl J., Mathiesen O., Moniche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs. A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of postoperative pain // *Acta Anaesth. Scand.* 2004; 48: 1130–1136.
5. Dirks J., Fredensborg B., Christensen D. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy // *Anesthesiology.* 2002; 97: 560–564.
6. Elstraete A., Tirault M., Lebrun T. The median effective dose of preemptive gabapentin on postoperative morphine consumption after posterior lumbar spinal fusion // *Anesth. Analg.* 2008; 106: 305–308.
7. Fassoulaki A., Patris K., Sarantopoulos C. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer // *Anesth. Analg.* 2002; 95: 985–991.
8. Fassoulaki A., Melemeni A., Paraskeva A. Gabapentin attenuates the pressor response to direct laryngoscopy and tracheal intubation // *Br. J. Anaesth.* 2006; 96: 769–773.
9. Gilron I., Biederman J., Jhamandas K. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests // *Anesthesiology.* 2003; 98: 1288–1292.
10. Gilron I., Orr E., Tu D. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy // *Pain.* 2005; 113: 191–200.
11. Gregg A., Francis S., Sharpe P. Analgesic effect of gabapentin premedication in laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Br. J. Anaesth.* 2001; 87: 174.
12. Hayashida K., DeGoes S., Curry R. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery // *Anesthesiology.* 2007; 106: 557–562.
13. Kong V., Irwin M. Gabapentin: a perioperative multimodal drug? // *Br. J. Anaesth.* 2007; 99: 775–786.
14. Leung J., Sands L., Rico M. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients // *Neurology.* 2006; 67: 1251–1253.
15. Memis D., Turan A., Karamanlioglu B. Gabapentin reduces cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation // *Eur. J. Anaesth.* 2006; 23: 686–690.
16. Menigaux C., Adam E., Guignard B. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery // *Anesth. Analg.* 2005; 100: 1394–1399.
17. Nikolajsen L., Finnerup N., Kramp S. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain // *Anesthesiology.* 2006; 105: 1008–1015.
18. Oderda G., Evans S., Lloyd J. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients // *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 276–283.
19. Omran A., Mohamed A. A randomized study of the effects of gabapentin versus placebo on post-thoracotomy pain and pulmonary function // *Eg. J. Anaesth.* 2005; 21: 277–281.
20. Pan H., Eisenach J., Chen S. Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 288: 1026–1030.

21. *Pandey C., Navkar D., Giri P.* Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized double-blind placebo-controlled study // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2005; 17: 65–68.
22. *Pandey C., Priye C., Ambesh S.* Prophylactic gabapentin for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind, placebo-controlled study // *Postgrad. Med.* 2006; 52: 57–100.
23. *Peng P., Wijesundera D., Li C.* Use of gabapentin for perioperative pain control – a meta-analysis // *Pain Res. Manage.* 2007; 12: 85–92.
24. *Sihoe A., Lee T-W., Wan I.* The use of gabapentin for postoperative and post-traumatic pain in thoracic surgery patients // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29: 795–799.
25. *Tanabe M., Takasu K., Kasuya N.* Role of descending noradrenergic system and spinal α_2 -adrenergic receptors in the effect of gabapentin on thermal and mechanical nociception after partial nerve injury in the mouse // *Br. J. Pharmacol.* 2005; 144: 703–714.
26. *Tüppana E., Hamunen K., Kontinen V.* Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin / pregabalin? A systematic review of efficacy and safety // *Anesth. Analg.* 2007; 104: 1545–1556.
27. *Turan A., Karamanlioglu B., Memeis D.* Analgesic effect of gabapentin after spinal surgery // *Anesthesiology.* 2004; 100: 935–938.
28. *Turan A., White P., Karamanlioglu B.* Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management // *Anesth. Analg.* 2006; 102: 175–181.
29. *Turan A., Kaya G., Karamanlioglu B.* Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia // *Br. J. Anaesth.* 2006; 96: 242–246.
30. *Wheeler M., Oderda G., Ashburn M.* Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systemic review // *J. Pain.* 2002; 3: 159–180.



**Нариндер Раваль, Слободан Глигорьевич, Саввина И. А.
Лечение боли (CD-ROM)**

Этой интерактивной публикацией компания «ИнтелТек Мультимедиа» продолжает освежающий цикл лекций на CD, ориентированный на практикующих врачей, ищущих оптимальные подходы к обезболиванию. В основу цикла положен ряд лекций, прочитанных ведущими мировыми специалистами в рамках первой конференции Общероссийской общественной организации регионарной анестезии и лечения острой боли.

2008 г. Цена: 200 руб.

<http://www.critical.ru/shop>