

Lek. Anna Rupniewska-Ładyko

**Ocena wpływu premedykacji gabapentyną na intensywność bólu
oraz występowanie wymiotów w okresie pooperacyjnym
u osób otyłych, poddanych rękawowemu zmniejszeniu żołądka.**

Rozprawa doktorska



Promotorzy:

prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński

dr n. med. Małgorzata Malec-Milewska

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Warszawa 2016

Streszczenie

Ostry ból jest naturalną konsekwencją urazu tkanek, jaki ma miejsce w przebiegu zabiegu operacyjnego. Skuteczna terapia przeciwbólowa jest elementem prawidłowego leczenia pooperacyjnego, która nie tylko poprawia jakości życia pacjenta w czasie rekonwalescencji, ale także zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań.

Istnieje kilka różnych schematów leczenia bólu.

- **Analgezja z wyprzedzeniem** to postępowanie polegające na zastosowaniu leczenia przeciwbólowego przed zadziałaniem bodźca uszkadzającego, mające na celu ograniczenie rozwoju obwodowego i ośrodkowego uwrażliwieniu (sensytyzacji) układu nerwowego na kolejne bodźce, które powodują nadwrażliwość na ból .
- **Analgezje ochronna**, polega na zastosowaniu w całym okresie okołoperacyjnym (przed, w trakcie i po) wszystkich grup leków p-bólowych i leków znieczulenia miejscowego.
- **Analgezja zapobiegawcza** to postępowanie polegające na podawaniu leków stosowanych w analgezji ochronnej, rozszerzone dodatkowo o leki hamujące rozwój hiperalgezji i sensytyzacji ośrodkowej (gabapentynoidy, leki o działaniu przeciwdepresyjnym, alfa-2 agoniści, antagoniści receptora NMDA, modulatory cytokin).

Wiele opublikowanych prac podejmuje tematykę zastosowania gabapentyny w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego, jednak żadne badanie nie analizowało wpływu leku na grupę chorych otyłych poddawanych operacjom bariatrycznym.

Gabapentyna nie ma obecnie rejestracji do stosowania w bólu ostrym, ani w premedykacji (choć jest zalecana), ale liczne doniesienia naukowe i prace kliniczne wskazują, że zastosowana w okresie okołoperacyjnym wywiera szereg pozytywnych skutków: zmniejsza percepcję bólu, poziom lęku przedoperacyjnego, zmniejsza odpowiedź układu krążenia na laryngoskopię i intubację, zapobiega powstawaniu przetrwałego bólu pooperacyjnego, zmniejsza ilość nudności i wymiotów oraz występowanie delirium.

Kierując się aktualną wiedzą, w 2014 roku (w trakcie trwania badania) multidyscyplinarna grupa ekspertów opublikowała zaktualizowane, polskie zalecenia dotyczące postępowania w bólu pooperacyjnym (Misiótek H, Cettler M, et al.: Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym AD 2014). Zawarte w nich rekomendacje wymieniają gabapentynę wśród leków zalecanych do podawania chorym przed zabiegiem operacyjnym, jako składową „analgezji zapobiegawczej”.

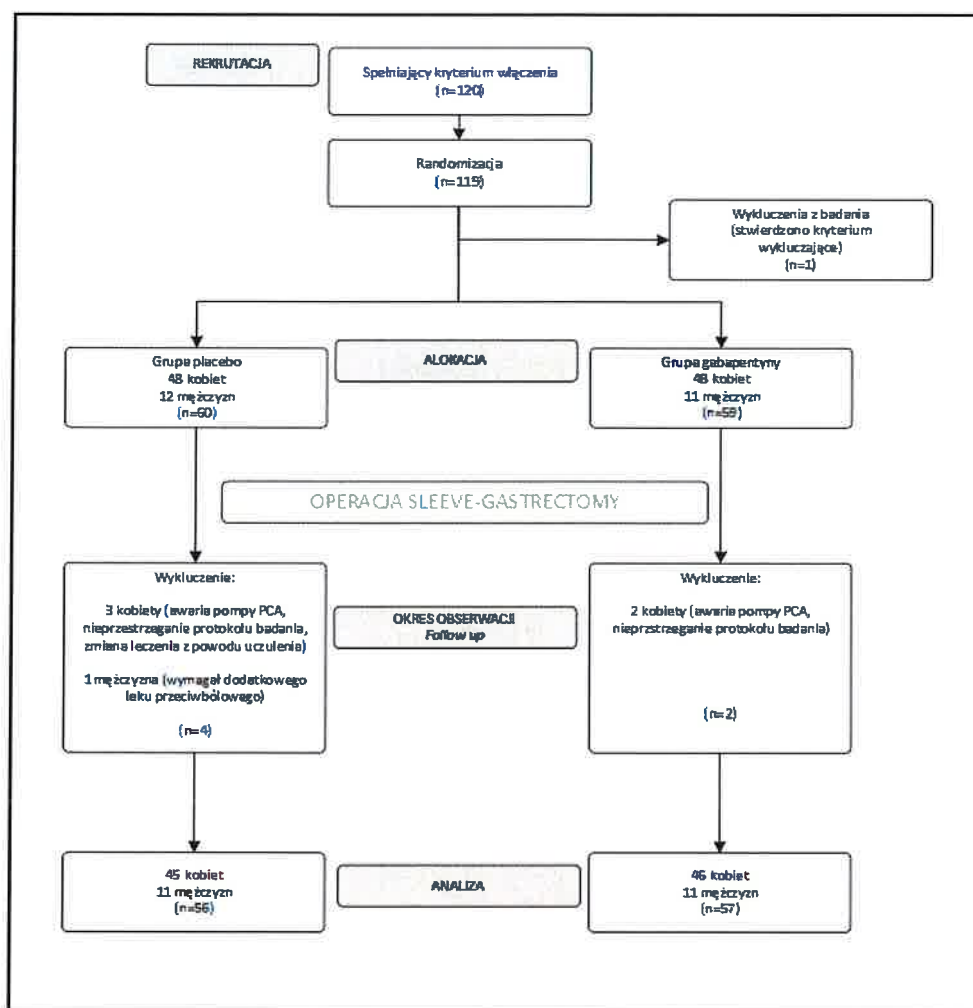
W pracy zdefiniowano następujące cele badawcze:

1. Ocena skuteczności zastosowania gabapentyny, jako składowej premedykacji, u pacjentów otyłych, wyrażona jako zmniejszone zapotrzebowanie na leczenie przeciwbólowe w porównaniu z placebo, przy jednoczesnej, prawidłowej kontroli bólu w okresie pooperacyjnym, mieszczące się w przedziale między 0 a 3, w 11 stopniowej numerycznej skali leczenia bólu (NRS).
2. Ocena bezpieczeństwa zastosowania gabapentyny w premedykacji u pacjentów otyłych, polegająca na określeniu rodzaju i natężenia działań niepożądanych i skutków ubocznych podania gabapentyny w dawce 1200 mg drogą doustną.
3. Ocena wpływu zastosowanej w premedykacji gabapentyny na częstość występowania nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym (PONV) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

Hipoteza badawcza: Podanie gabapentyny w premedykacji u pacjentów, u których planowane jest wykonanie rękawowej resekcji żołądka, zmniejsza odczucie bólu w okresie pooperacyjnym, redukuje zapotrzebowanie na opioidy oraz zmniejsza częstotliwość pooperacyjnych nudności i wymiotów.

Badanie zostało przeprowadzone w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, przy współpracy z Kliniką Chirurgii Ogólnej w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym im. Witolda Orłowskiego w Warszawie przy ul. Czerniakowskiej 231, w latach 2013-2015. W badaniu uczestniczyły udział 120 otyłe osoby. Analizie zostało poddanych 113 pacjentów, u których przeprowadzono operację rękawowego zmniejszenia żołądka (ang. *sleeve-gastrectomy*), metodą laparoskopową, w znieczuleniu ogólnym. Pacjentów podzielono na dwie grupy metodą randomizacji komputerowej. Osoby spełniające kryteria włączenia do badania, po zapoznaniu się z protokołem postępowania oraz wyrażeniu świadomej, dobrowolnej i pisemnej zgody na udział w badaniu, zostały przydzielone do dwóch grup. W grupie I pacjenci otrzymali gabapentynę w dawce 1200 mg p.o., 1 godzinę przed zabiegiem. W grupie II (kontrolnej) pacjenci otrzymywali placebo również 1 godzinę przed zabiegiem.

Następnie pacjenci byli przewożeni na blok operacyjny, gdzie wykonywano rękawowe zmniejszenie żołądka metodą laparoskopową [Ryc. 1.].



Ryc. 1. Schemat badania.

Po wybudzeniu chorzy byli przekazywani do sali nadzoru pooperacyjnego, gdzie otrzymywali leczenie przeciwbólowe: 1g metamizolu i.v. co 6 godzin oraz oksykodon w postaci wlewu dożylnego metodą PCA (ang. *Patient Controlled Analgesia*) – pacjent samodzielnie dawkuje lek w razie bólu (parametry nastawienia pompy były programowane przez lekarza).

Pielęgniarka co 4 godziny odnotowywała poziom natężenia bólu chorego posługując się skalą NRS (ang. *Numerical Rating Scale*), w której 0 oznaczało brak bólu, a 10 najbardziej dotkliwy ból, jaki można sobie wyobrazić. Do oceny występowania nudności również stosowano skalę numeryczną, w której 0 określa brak wymiotów, a 1 wystąpienie wymiotów.

Czas trwania badania wynosił 12h od momentu przekazania chorego na salę nadzoru pooperacyjnego.

Cecha	Gabapentyna [min/max] N=57	Placebo [min/max] N=56
Kobiety (%)	46 (80,7)	45 (80,53)
Mężczyźni (%)	11 (19,30)	11 (19,46)
Wiek (w latach \pm SD)	40,31 \pm 10,89 [18/64]	42,02 \pm 10,96 [21/65]
BMI (kg/m ² \pm SD)	42,23 \pm 5,12 [35/60]	43,69 \pm 5,30 [35/56,6]
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg \pm SD)	128 \pm 11,35 [100/150]	129 \pm 12,3 [105/150]
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg \pm SD)	79 \pm 7,94 [60/100]	79 \pm 8,2 [60/100]
Czynność serca (uderzeń na minutę \pm SD)	76 \pm 7,34 [60/92]	74 \pm 7,58 [60/90]
Wywiady:		
Niedobór wit. D3 (%)	45 (78,9)	50 (89,3)
Choroba wieńcowa (%)	1 (1,75)	0 (0)
Nadciśnienie tętnicze (%)	30 (52,6)	34 (60,7)
Cukrzyca typu II (%)	10 (17,5)	14 (21,2)
Zapalenie błony śluzowej żołądka (%)	33 (57,9)	33 (58,9)
OBPS (%)	5 (8,8)	6 (10,7)
Ilość leków przyjmowanych stale (w sumie)	2,63 \pm 1,88	3,02 \pm 1,97
Zabieg operacyjny:		
Czas operacji (min \pm SD)	98,9 \pm 44,01 [60/165]	96,7 \pm 22 [60/170]
Sumaryczna dawka FNL (mg \pm SD)	0,47 \pm 0,09 [0,3/0,7]	0,45 \pm 0,09 [0,3/0,7]
Okres pooperacyjny:		
Czas Δ T (min \pm SD)	110,4 \pm 65,4 [35/400]	74,3 \pm 37,8 [16/230]
Dawka początkowa Oksykodonu (mg \pm SD)	4,5 \pm 2,2 [0/12]	5,5 \pm 1,7 [3/12]
Suma dawek Oksykodonu (mg \pm SD)	26,3 \pm 10,55 [5/47]	31,5 \pm 10,16 [11/54]
Wystąpienie wymiotów (\pm SD)	2 (3,5)	5 (8,9)
NRS	1,38 \pm 1,2 [0/4]	1,76 \pm 1,3 [0/4]

Tab. 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów objętych analizą. Wartości podane są jako średnie, chyba, że zaznaczono inaczej. BMI- *Body Mas Index*, OBPS- obturacyjny bezdech podczas snu, FNL- fentanyl, Czas Δ T- czas od ostatniej podanej dawki fentanylu do podania pierwszej dawki oksykodonu.

Wyniki:

1. W grupie z gabapentyną średni czas od ostatniej podanej śródoperacyjnie dawki fentanylu (FNL) do podania pierwszej dawki oksykodonu (Δ T) był o 36 min dłuższy ($p < 0,001$) niż w grupie placebo, niezależnie od czasu operacji, dawki łącznej fentanylu oraz dawki początkowej oksykodonu. Średnia dawka początkowa (miareczkowana indywidualnie dla każdego pacjenta) oksykodonu była mniejsza ($p < 0,001$) w grupie chorych otrzymujących gabapentynę i wynosiła 4,5 mg oksykodonu vs 5,5 mg w grupie placebo.

2. Łączna, przyjęta przez chorych (w ciągu pierwszych 12 godzin po operacji) dawka oksykodonu (z uwzględnieniem dawki początkowej), była mniejsza o 5,2 mg w grupie chorych otrzymujących gabapentynę i wynosiła średnio 26,3 mg vs 31,5 mg w grupie placebo.
3. Ilość fentanylu (silnego leku opioidowego) była niezależnym od rodzaju leczenia czynnikiem mającym związek z czasem ΔT . Zwiększenie dawki fentanylu o 0,1 mg było związane ze skróceniem czasu ΔT średnio o 11,6 minut ($p=0,003$) niezależnie od rodzaju przyjmowanego leczenia.
4. Nie wykazano różnic w częstości występowania wymiotów w obu grupach ($p>0,1$). Wielkość próby była niewystarczająca, aby uznać zaobserwowane różnice (3,5% vs 8,9%) za istotnie od siebie różne.

W przeprowadzonym badaniu, podanie gabapentyny w dawce 1200 mg około godziny przed przewiezieniem pacjentów na salę operacyjną, było dobrze tolerowane przez chorych, a ewentualne skutki uboczne, potencjalnie uciążliwe, mogły wystąpić w czasie trwania znieczulenia ogólnego i w rezultacie nie podlegały percepcji.

W grupie badanych przez mnie chorych brak jest klinicznych dowodów na opóźnione wchłaniania gabapentyny podanej doustnie, co biorąc pod uwagę specyfikę operacji (podanie około 2 godziny przed odcięciem większej części żołądka) wydaje się być cenną obserwacją.

Istnieją doniesienia, że u pacjentów otyłych leki opioidowe mogą działać dłużej i przyczyniać się do zwiększenia występowania poważnych działań niepożądanych. Podawanie leków metodą PCA, w której chory sam dawkuje sobie lek, kierując się jego efektywnością wydaje się być optymalna metodą bezpiecznego i zarazem skutecznego leczenia bólu. U pacjentów biorących udział w badaniu, u których stosowano oksykodon, nie zaobserwowano wystąpienia objawów niewydolności oddechowej, świądu, ani nadmiernej sedacji.

Po przeanalizowaniu danych, wykazano jedną korelację o charakterze ujemnym. Śródoperacyjne zwiększenie dawki fentanylu o 0,1 mg (jedna ampułkę) było związane ze skróceniem czasu od podania ostatniej dawki fentanylu do pierwszego podania oksykodonu średnio o 11,6 minuty niezależnie od przyjmowanego leku lub placebo. Można zatem przyjąć, że podanie większej całkowitej dawki opioidu w czasie zabiegu chirurgicznego skutkowało skróceniem pooperacyjnego okresu bezbólowego u chorych, bez względu na rodzaj premedykacji. Jest to ciekawa obserwacja. Niektóre publikacje zwracają uwagę na to, że zastosowanie opioidów, nawet krótkotrwałe, może leżeć u źródła wystąpienia ostrej tolerancji opioidów (ang.: *acute opioid tolerance*, AOT), oraz hiperalgezjiwołanej opioidami (ang.: *opioid-induced hyperalgesia*, OIH). Występowanie AOT oraz OIH są obserwowane przede

wszystkim u chorych leczonych opioidami z powodu silnego bólu przewlekłego i nowotworowego, jednak coraz więcej danych wskazuje, że również śródoperacyjne podawanie pochodnych opioidowych może indukować powikłania tego rodzaju. Mimo, że nie przyjęto do tej pory dokładnej definicji hiperalgezji wywołanej śródoperacyjnym podaniem leków opioidowych, wydaje się, że wystąpienie AOT należy podejrzewać u pacjentów, u których w czasie znieczulenia ogólnego i w okresie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym występuje wzrost zapotrzebowania na dawki opioidu, niepowiązany ze zwiększeniem dolegliwości bólowych. Zastosowanie opioidów może być więc „bronią obosieczną” w terapii bólu. Innymi słowy, pacjenci otrzymujący opioidy w dużych dawkach, w celu uśmierzenia ostrego bólu spowodowanego zabiegiem chirurgicznym, paradoksalnie mogą być wskutek tego bardziej wrażliwi na ból w okresie pooperacyjnym. Dokładne mechanizmy molekularne AOT oraz OIH nie są dokładnie poznane, ale wydają się być wieloczynnikowe.