УДК 616.728.3-036.3-089.819-009.7-085.21
DOI http://doi.org/10.30978/CEES-2023-3-21

Оцінка впливу доопераційного застосування прегабаліну на больовий синдром у пацієнтів із метаболічним синдромом при артроскопії колінного суглоба

Л. М. Зенкіна, Є. О. Скобенко, С. О. Осадча, В. О. Купрій

ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ

Артроскопія колінного суглоба — це малоінвазивне хірургічне втручання, яке дає змогу діагностувати та лікувати патологію колінного суглоба. Це поширене оперативне втручання з низьким рівнем ускладнень і відносно швидким відновленням [1].

Оптимальне лікування болю з мінімальними побічними ефектами має важливе значення для ранньої активізації та відновлення пацієнтів, яким проведено артроскопію колінного суглоба, оскільки значний післяопераційний больовий синдром може обмежити їхню рухливість і збільшити тривалість госпіталізації [2]. Доведено, що превентивна аналгезія (введення аналгетиків до початку операції) поліпшує післяопераційне знеболювання та зменшує потребу в застосуванні опіоїдів [3]. За даними досліджень, доопераційний прийом габапентину у дозі 150—1200 мг може зменшити виразність післяопераційного болю та використання опіоїдів під час оперативних втручань [7]. Установлено, що прегабалін зменшує вимоги до знеболювання через 24 год після хірургічного втручання [8]. Проведення регіонарної анестезії сприяє зменшенню частоти розвитку хронічного болю через 5—6 міс після оперативного втручання [9].

Прегабалін, протисудомний і анксіолітичний препарат, досліджували щодо застосування для превентивної аналгезії під час різних хірургічних втручань. Препарат зв'язується з α-2-δ-субодиницею потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі, що спричиняє зменшення вивільнення збуджувальних нейромедіаторів [4]. Він схвалений для лікування нейропатичного болю, постгерпетичної невралгії, фіброміалгії та генералізованого тривожного розладу [5]. У кількох дослідженнях вивчали ефективність прегабаліну щодо зменшення післяопераційного болю та використання опіоїдів під час різних хірургічних процедур (хірургія хребта [6], лапароскопічна холецистектомія [7] і тонзилектомія [8]). Проте дані щодо застосування прегабаліну при артроскопії колінного суглоба обмежені. Післяопераційний біль після артроскопії колінного суглоба часто усувають нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) та опіоїдами [9]. Однак ці препарати пов'язані з такими побічними ефектами, як нудота, блювання та пригнічення дихання. Прегабалін запропоновано як альтернативний або додатковий аналгетик при артроскопії колінного суглоба, але його ефективність не визначено.

Зенкіна Лариса Миколаївна, зав. відділення анестезіології, мол. наук. співр. відділу анестезіології та інтенсивної терапії. E-mail: larazenkina@gmail.com . ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8321-0481; **Скобенко Євген Олександрович,** к. мед. н., зав. відділу відновлювальної та реконструктивної ортопедії та реабілітації. E-mail: skobenko1@gmail.com . ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8174-4033; **Осадча Світлана Олегівна,** мол. наук. співр. відділу анестезіології та інтенсивної терапії. E-mail: svsv9537@gmail.com . ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2481-1919; **Купрій Валентин Олександрович,** мол. наук. співр. відділу відновлювальної та реконструктивної ортопедії та реабілітації. E-mail: vokupriy@ukr.net . ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3026-5053

©2023 *Authors* • Автори

Published under the CC BY-ND 4.0 license • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

Нами оцінено вплив превентивного введення прегабаліну на лікування післяопераційного болю у пацієнтів, яким проводили артроскопію колінного суглоба. Ми припустили, що застосування прегабаліну в доопераційний період зменшить інтенсивність післяопераційного болю та споживання опіоїдів порівняно з плацебо.

Мета роботи — оцінити вплив доопераційного застосування прегабаліну на післяопераційний больовий синдром у пацієнтів із метаболічним синдромом, які перенесли артроскопічну операцію на колінному суглобі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження проведено за участю 50 пацієнтів, госпіталізованих в ортопедичне відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» у період з 2020 до 2023 р. Протокол дослідження затверджено комісією з етики. Пацієнтів, яким планували провести артроскопію колінного суглоба, випадковим чином розподілили на дві групи по 25 осіб, що отримували прегабалін у дозі 300 (група 1) або ідентичні на вигляд капсули плацебо (група 2) за 2 год до операції та перорально через 12 год після операції. Між групами не було суттєвої різниці за віком, співвідношенням статей, тривалістю операції.

Усі пацієнти отримували стандартизовану спинномозкову анестезію та післяопераційну аналгезію декскетопрофеном у дозі 50 мг кожні 8 год та парацетамол у дозі 1000 мг кожні 8 год після операції. Післяопераційний статичний і динамічний біль оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ; 0 — відсутність болю, 10 — нестерпний біль). Пацієнта просили оцінити інтенсивність болю числом. У післяопераційний період оцінку болю проводили через 2, 4, 6, 12 та 24 год після оперативного втручання.

Оцінювали використання додаткових НПЗП протягом 24 год після операції та загальну задоволеність пацієнтів. Реєстрували побічні реакції, що виникли під час лікування.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- наявність патології колінного суглоба;
- вік > 18 років;
- підписана пацієнтом або його законним представником інформована згода на участь у дослідженні;
- відсутність протипоказань для проведення спинномозкової анестезії;
- індекс маси тіла (ІМТ) > 25 кг/м^2.

Критерії вилучення пацієнтів:

- вік < 18 років;
- ІМТ < 25 кг/м^2;
- неможливість отримати інформовану згоду пацієнта або його законного представника;
- непереносність лактози;
- гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату.

РЕЗУЛЬТАТИ

У табл. 1 наведено характеристики пацієнтів, включаючи вік, ІМТ, тривалість болю, температуру тіла, артеріальний тиск, рівень функціональної активності (за 100-бальною шкалою Лісхольма (The Lysholm knee scoring scale)), стать, а також про прийом НПЗП.

Через 16, 20 та 24 год середній рівень болю був значно нижчим у групі 1, ніж у групі 2. Пацієнти групи 1 мали вищу середню температуру тіла (36,8 та 36,7 °С) і артеріальний тиск (121,6/74,8 та 122/76 мм рт. ст.).

Проте середній рівень функціональної активності (за шкалою Лісхольма) був нижчим у групі 2 (53,4 і 47,8). Значної різниці за віком та ІМТ між групами не було. У групі 1 переважали чоловіки (60 %), у групі 2 — жінки (64 %).

При застосуванні прегабаліну пацієнти відзначали зниження болю та поліпшення функціонального стану колінних суглобів, середня оцінка за шкалою Лісхольма збільшилася з 44 до 63 ($p < 0,001$).

У групі 1 середнє значення болю за ВАШ зменшилося з 2,6 до 1,6 ($p < 0,001$) через 24 тиж. У групі 2 також зафіксовано зниження середнього значення болю за ВАШ з 3,8 до 2,7 ($p < 0,001$) та поліпшення функціонального стану колінного суглоба, про що свідчило збільшення середньої оцінки за шкалою Лісхольма з 47 до 66 ($p < 0,001$).

За допомогою ANOVA перевірили, чи існує статистично значуща різниця між групами за кількома показниками (табл. 2).

Оскільки значення p для всіх показників перевищує рівень 0,05, статистично значущої різниціміж групами за цими показниками немає. Однорідність груп оцінено за допомогою тесту Фішера ($p = 0,183$), тому групи можна вважати статистично однорідними.

Критерій Стьюдента для кожного вимірювання є від'ємним, що свідчить, що середнє значення болю в групі 1 менше, ніж у групі 2 (табл. 3). Крім того, для кожного вимірювання $p < 0,05$, тобто різниця між групами статистично значуща. Це дає підставу для висновку, що біль у групі 2 був інтенсивнішим, ніж у групі 1, і різниця статистично значуща.

Таблиця 1

Оцінка показників до оперативного втручання

Показник	Група 1	Група 2
Чоловіки/жінки	11/14	9/16
Вік, роки	38,7	35,4
ІМТ, кг/м^2	26,4	26,1
Час оперативного втручання, хв	45,4	46,0
Тривалість перебування у стаціонарі, ліжко-дні	2,8	3,0
Температура тіла, °С	36,8	36,8
САТ/ДАТ, мм рт. ст.	122/76	126/80
Оцінка за шкалою Лісхольма	47,8	52,0*

Примітка. САТ/ДАТ — систолічний/діастолічний артеріальний тиск.
* Різниця щодо групи 1 статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Результати ANOVA

Показник	Критерій Фішера	p
Вік	0,157	0,693
ІМТ	2,576	0,117
Час оперативного втручання	1,372	0,249
Оцінка за шкалою Лісхольма	0,567	0,456

Таблиця 3

Оцінка больового синдрому за ВАШ після оперативного втручання

Час після втручання	Група 1	Група2	s	t	p
4 год	3,05	3,64	1,44	–2,344	0,023
8 год	2,52	3,28	1,29	–3,103	0,003
12 год	2,25	3,32	1,33	–4,142	< 0,001
16 год	2,12	2,96	1,42	–2,700	0,010
20 год	1,84	2,92	1,51	–4,313	< 0,001
24 год	1,36	2,48	1,53	–4,586	< 0,001

Примітка. s — середньоквадратичне відхилення .

ОБГОВОРЕННЯ

Головні висновки аналізу полягали в тому, що використання прегабаліну до операції в пацієнтів із метаболічним синдромом, які перенесли артроскопію колінного суглоба, пов'язане з меншим споживанням наркотичних аналгетиків через 24 год після втручання. У пацієнтів, які приймали прегабалін, зафіксовано зниження інтенсивності статичного болю протягом 24 год і динамічної інтенсивності болю через 48 год.

Порівняно з плацебо застосування прегабаліну асоціювалося зі зменшенням частоти нудоти, але зі збільшенням частоти запаморочення. Не виявлено жодних доказів того, що продовження застосування прегабаліну після операції або використання понад 150 мг прегабаліну на добу призводить до появи побічних ефектів. Відсутність адекватного контролю над післяопераційним болем спричиняє розвиток багатьох ускладнень (тахікардія, артеріальна гіпертензія, ішемія міокарда, зниження альвеолярної вентиляції та погане загоєння ран). Загострення болю може призвести до підвищення чутливості нейронів і вивільнення центральних та периферичних медіаторів [10—12].

Гострий біль після операції є провісником постійного болю. Від 5 до 50 % пацієнтів відчувають постійний післяопераційний біль після різних хірургічних операцій [13, 14]. Значно менше споживання морфіну протягом 24 та 48 год зафіксоване у пацієнтів, які отримували прегабалін, свідчить, що доопераційний прийом прегабаліну може ефективно зменшити споживання опіоїдів після оперативного втручання.

Схожі дані отримано у дослідженні J. K. Lee та співавт. [15], які повідомили, що прегабалін сприяв зниженню споживання фентанілу протягом першої або другої доби після операції. З огляду на зменшення інтенсивності болю опіоїдзберігаючий ефект прегабаліну можна розглядати як вияв аналгетичної ефективності. Останнім часом періопераційне лікування болю спрямоване на зниження частоти побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами [16, 17]. У нашому дослідженні нижчу частоту нудоти зареєстрували у пацієнтів, які отримували прегабалін, що вказує на те, що цей препарат може зменшити частоту побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами. У дослідженні J. Zhang та співавт. (2011) також зазначено, що прегабалін значно знижує післяопераційний рівень використання опіоїдів. Автори показали, що прийом прегабаліну може зменшити побічні ефекти опіоїдів, такі як нудота та блювання [18]. Ці дані узгоджуються з результатами нашого дослідження.

ВИСНОВКИ

Результати нашого дослідження свідчать, що доопераційне застосування прегабаліну може ефективно зменшити післяопераційний біль у пацієнтів із метаболічним синдромом, які перенесли артроскопічну операцію на колінному суглобі. Проте необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної дози прегабаліну для цієї групи пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: *концепція і дизайн дослідження — Л. М. Зенкіна, Є. О. Скобенко; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — С. О. Осадча, В. О. Купрій; редагування — Є. О. Скобенко.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim JY, Lee SW, Ha JK, et al. Outcomes and risk factors of 1,000 consecutive cases of arthroscopic management of various disorders of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(12):3758-64.
2. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. Acta Orthop. 2008 Apr;79(2):174-83. doi: 10.1080/17453670710014950. PMID: 18484242.
3. Kehlet H, Dahl JB. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment. Anesth Analg. 1993;77(5):1048-56.
4. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin — calcium channel alpha2-delta [Cavalpha2-delta] ligands. Pain. 2009 Mar;142(1-2):13-6. doi: 10.1016/j.pain.2008.11.019. Epub 2009 Jan 6. PMID: 19128880.
5. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 23;1(1):CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub3. PMID: 30673120; PMCID: PMC6353204.
6. Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, Randall S, Adamiec-Malmstroem L, Graungaard BK, Holst PE, Hilsted KL, Dahl JB. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. Br J Anaesth. 2008 Oct;101(4):535-41. doi: 10.1093/bja/aen215. Epub 2008 Jul 23. PMID: 18653493.
7. De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, et al. Pregabalin to improve postoperative pain outcomes after lumbar spine surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Anesthesiology. 2014;121(4):923-30.
8. Mouchaers KT, Vogels S, Stijnen T, et al. Perioperative administration of pregabalin for tonsillectomy pain: a systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol. 2020;45(5):756-64.
9. Wylde V, Rooker J, Halliday L, Blom A. Acute postoperative pain at rest after hip and knee arthroplasty: severity, sensory qualities and impact on sleep. Orthop Traumatol Surg Res. 2011 Apr;97(2):139-44. doi: 10.1016/j.otsr.2010.12.003. Epub 2011 Mar 8. PMID: 21388906.
10. Лісун Ю, Зенкіна Л, Савченко С. Премедикація в анестезіологічній практиці. Огляд літератури. Pain, Anaesthesia & Intensive Care. 2022;2(99):12-5. https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(99).2022.265833.
11. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. Pharmacol Res. 2012 Apr;65(4):411-29. doi: 10.1016/j.phrs.2012.01.002. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22311381.
12. Luo J, Min S. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update. J Pain Res. 2017 Nov 16;10:2687-98. doi: 10.2147/JPR.S142889. PMID: 29180895; PMCID: PMC5695271.
13. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. Yale J Biol Med. 2010 Mar;83(1):11-25. PMID: 20351978; PMCID: PMC2844689.
14. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet. 2006 May 13;367(9522):1618-25. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X. PMID: 16698416.
15. Lee JK, Chung KS, Choi CH. The effect of a single dose of preemptive pregabalin administered with COX-2 inhibitor: a trial in total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2015 Jan;30(1):38-42. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.004. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24851793.
16. Eipe N, Penning J, Yazdi F, et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis. Pain. 2015 Jul;156(7):1284-300. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000173. PMID: 25830925.
17. Lam DMH, Choi SW, Wong SSC, Irwin MG, Cheung CW. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain under different surgical categories: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(46):e1944. doi: 10.1097/MD.0000000000001944. PMID: 26579802; PMCID: PMC4652811.
18. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. Br J Anaesth. 2011 Apr;106(4):454-62. doi: 10.1093/bja/aer027. Epub 2011 Feb 26. PMID: 21357616.

РЕЗЮМЕ

Артроскопія колінного суглоба — поширене хірургічне втручання, яке може супроводжуватися вираженим післяопераційним больовим синдромом. Оскільки біль обмежує рухливість пацієнтів і збільшує тривалість госпіталізації, актуальною є розробка оптимального лікування болю з мінімальними побічними ефектами для ранньої активізації та повного відновлення пацієнтів.

Мета роботи — оцінити вплив доопераційного застосування прегабаліну на післяопераційний больовий синдром у пацієнтів із метаболічним синдромом, які перенесли артроскопічну операцію на колінному суглобі.

Матеріали та методи. Проведено подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження, в якому взяли участь 50 пацієнтів, госпіталізованих у ортопедичне відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» у період з 2020 до 2023 р. Пацієнтів, яким планували провести артроскопію колінного суглоба, випадковим чином розподілили на дві групи по 25 осіб, що

отримували плацебо або прегабалін у дозі 300 мг за 2 год до оперативного втручання та перорально через 12 год після операції.

Результати. Пацієнти, які отримували прегабалін до операції, відзначали зниження інтенсивності статичного болю протягом 24 год після втручання, а також зменшення інтенсивності болю через 48 год. Використання прегабаліну до артроскопії колінного суглоба у пацієнтів із метаболічним синдромом було пов'язане із меншим споживанням опіоїдів через 24 год.

Висновки. Установлено ефективність доопераційного застосування прегабаліну щодо зменшення післяопераційного больового синдрому в пацієнтів, які перенесли артроскопічну операцію на колінному суглобі. Для встановлення оптимальної дози та часу введення прегабаліну в цій групі пацієнтів необхідно провести додаткові дослідження.

Ключові слова: метаболічний синдром, артроскопія колінного суглоба, післяопераційний біль, прегабалін.

ABSTRACT

Evaluation of the effect of preoperative use of pregabalin on pain in patients with metabolic syndrome during knee arthroscopy

L. M. Zenkina, Y. O. Skobenko, S. O. Osadcha, V. O. Kuprii

State Scientific Institution «Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine», Kyiv

Knee arthroscopy is a common surgical procedure often accompanied by significant postoperative pain syndrome. As pain limits patient mobility and prolongs patients' hospitalization, the development of optimal pain management with minimal side effects for early activation and full recovery of patients is urgent.

Objective — to assess the impact of preoperative administration of pregabalin on postoperative pain syndrome in patients with metabolic syndrome after arthroscopic knee surgery.

Materials and methods. A double-blind, placebo-controlled study was conducted, involving 50 patients admitted to the Orthopedic Department of the State Scientific Institution «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine» between the years 2020 and 2023. Patients, scheduled for knee arthroscopy, were randomly divided into two equal groups, receiving placebo or pregabalin at a dose of 300 mg 2 hours before surgery, the drug was administered orally 12 hours later.

Results. The results demonstrated a reduction in static pain intensity within 24 hours and a decrease in dynamic pain intensity after 48 hours among patients who received pregabalin before the surgery. Pregabalin administration prior to knee arthroscopy in patients with metabolic syndrome was associated with lower opioid consumption at 24 hours.

Conclusions. The effectiveness of the preoperative pregabalin administration in reducing the postoperative pain syndrome in patients who underwent arthroscopic surgery on the knee joint has been established. However, further research is warranted to determine the optimal dosage and timing of pregabalin administration for this specific patient population.

Keywords: metabolic syndrome, postoperative pain, pregabalin, knee arthroscopy.

Дата надходження до редакції 27.06.2023 р.
Дата рецензування 15.08.2023 р.
Дата підписання статті до друку 31.08.2023 р.