Системное введение лидокаина в профилактике хронической боли

Я.И. Васильев, Н.Г. Марова, А.Е. Карелов, П.А. Гриб, Н.А. Тимофеев

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Хроническая боль после лапароскопической холецистэктомии представляет собой значительную проблему. Одним из направлений предотвращения и лечения хронического болевого синдрома являются попытки использования различных адъювантов, из которых наиболее многообещающие результаты показали антидепрессанты, антиконвульсанты, антагонисты N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, α_2-агонисты и местные анестетики.

Цель исследования. Оценка влияния системного интраоперационного введения лидокаина на развитие хронического послеоперационного болевого синдрома в долговременной перспективе.

Материалы и методы. В исследование было включено 96 пациентов старше 21 года, которым проводились плановые лапароскопические холецистэктомии, с оценкой по шкале ASA II–III. Пациенты были распределены в две группы: с интраоперационной инфузией лидокаина (лидокаиновая группа) и с инфузией 0,9% раствора NaCl (контрольная группа).

Результаты. Частота развития хронической послеоперационной боли через 3 мес. после операции была значительно ниже в группе с использованием лидокаина: 10 *vs* 37,3 %. Индекс числа выбранных дескрипторов через 3 мес. после операции был значительно ниже в группе с использованием лидокаина. Оценка данных через 6 и 12 мес. после операции показала отсутствие отличий по всем категориям.

Выводы. Основным результатом нашего исследования является демонстрация эффекта периоперационного введения лидокаина на частоту возникновения хронического болевого синдрома через 3, 6 и 12 мес. после операции.

Ключевые слова:

хронический болевой синдром, хроническая боль, профилактика хронической боли, лидокаин, адъюванты для лечения хронической боли, интраоперационное введение лидокаина

Intraoperative intravenous lidocaine for prevention of chronic pain syndrome

Ya.I. Vasilev, N.G. Marova, A.E. Karelov, P.A. Grib, N.A. Timofeev

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Chronic pain after a laparoscopic cholecystectomia represents a considerable problem. One of the directions of prevention and treatment of a chronic pain syndrome are attempts of use of various adjuvants from which the most promising results showed antidepressants, antikonvulsant, antagonists of NMDA of receptors, α_2-агонисты and local anesthetics.

The purpose of this single center randomized, and placebo-controlled study was to evaluate the impact of IV lidocaine on CPPS (Chronic Postoperative Pain Syndrome).

Materials and Methods. Following approval of the study protocol by the University ethics committee 96 patients were randomized into 2 groups for participation in this study. All patients were ASA class II and III, aged 21 years and older and undergoing elective laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia. All patients were randomly allocated into 2 groups of equal size to receive either lidocaine infusion (Lidocaine group), or 0.9 % sodium chloride infusion (Control group).

Results. The incidence of CPPS after 3 months was significantly lower in the Lidocaine group than in the Control group (10 *vs* 37,3 %, Fisher's Exact Test P = 0.0069) with an overall incidence of 29.2 %, and after 6 months 18.3 % (16 *vs* 19.3 % accordingly, Fisher's Exact Test P = 1.0). Date evaluation of PRI NWC (total and in each of 3 category) 6 month and 12 month after surgery with Fisher's Exact Test and t Mann Whitney test, could not find any difference in groups.

Conclusion. No differences between control group and lidocaine in 6 and 12 months were found after surgery.

Keywords:

Chronic Postoperative Pain Syndrome, CPPS chronic pain, prevention of chronic pain, lidocaine, adjuvants for CPPS treatment, intraoperative administration of lidocaine

✉ *Для корреспонденции:* Васильев Ярослав Иванович, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «СЗГУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург; e-mail: vasiliev.yar@gmail.com, yaroslav.vasilev@szgmu.ru

✉ *For correspondence:* Yaroslav I. Vasilev, associate professor Vladimir L. Vanevskii anaesthesiology and reanimatology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg; e-mail: vasiliev.yar@gmail.com, yaroslav.vasilev@szgmu.ru

Для цитирования: Васильев Я.И., Марова Н.Г., Карелов А.Е., Гриб П.А., Тимофеев Н.А. Системное введение лидокаина в профилактике хронической боли. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;2:92–7.

For citation: Vasilev YaI, Marova NG, Karelov AE, Grib PA, Timofeev NA. Intraoperative intravenous lidocaine for prevention of chronic pain syndrome. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;2:92–7.

DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-92-97

Хроническая боль после лапароскопической холецистэктомии представляет собой значительную проблему, частота развития которой колеблется от 3 до 55 %. К этиологическим факторам можно отнести проблемы со сфинктером Одди, или наличие остаточных камней, однако большей частью причина болевого синдрома остается неясной, и складывается впечатление, что это связано с висцеральной гиперальгезией и центральной сенситизацией. Кроме этого, существуют определенные факторы риска, такие как женский пол, молодой возраст, длительность и выраженность предоперационного болевого синдрома, наличие психологических проблем [1, 2].

Одним из направлений предотвращения и лечения хронического болевого синдрома являются попытки использования различных адъювантов, из которых наиболее многообещающие результаты показали антидепрессанты, антиконвульсанты, антагонисты NMDA-рецепторов, α_2-агонисты и местные анестетики [3].

Цель исследования: оценка влияния системного интраоперационного введения лидокаина на развитие хронического послеоперационного болевого синдрома в долговременной перспективе.

Материалы и методы

После одобрения локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГУ им. И.И. Мечникова для участия в исследовании было рандомизировано 96 пациентов, которых распределили в две группы. Информированное согласие на исследование было подписано каждым пациентом согласно протоколу университета.

В исследование включались пациенты, которым проводились плановые лапароскопические холецистэктомии, старше 21 года, с оценкой по шкале ASA II–III.

Критериями исключения были беременность, наличие хронического болевого синдрома, ожирение с ИМТ > 40, аллергия на амидную группу местных анестетиков, АВ-блокада, нарушение функции почек и печени, текущая терапия антиаритмическими препаратами.

96 пациентов, соответствующих требованиям критериев включения и исключения, были рандомизированы в две группы: с интраоперационной инфузией лидокаина (лидокаиновая группа) и с инфузией 0,9% раствора NaCl (контрольная группа).

Пациентам в лидокаиновой группе (n = 42) внутривенно вводилась нагрузочная доза лидокаина 1,5 мг/кг, с последующей постоянной инфузией препарата со скоростью 2,0 мг/кг/ч. Введение препарата начиналось перед индукцией анестезии, заканчивалось с завершением операции. Пациентам контрольной группы (n = 54) аналогичным образом вводился 0,9% раствор натрия хлорида.

Для введения в общую анестезию использовался тиопентал натрия 3–5 мг/кг, фентанил 1–2 мкг/кг. Анестезия поддерживалась изофлураном в концентрации 1 МАК, анальгезия — фентанилом 3–4 мкг/кг/ч. Для миорелаксации использовался пипекуроний 0,04–0,05 мг/кг.

В послеоперационном периоде с целью обезболивания использовались кеторолак — 30 мг и тримеперидин — 20 мг (при достижении уровня боли по визуальной аналоговой шкале [ВАШ] > 4) согласно внутреннему протоколу университета.

С учетом того что в хроническом болевом синдроме присутствует значительный нейропатический компонент [1], для оценки болевого синдрома в отдаленном периоде нами был выбран опросник МакГилла. Оценка уровня боли проводилась через 3, 6 и 12 мес. после операции по полной русскоязычной версии опросника МакГилла (Melzack, 1975) [2].

Опросник состоит из 78 дескрипторов боли, разделенных на три категории.

- Сенсорно-дискриминативная группа вопросов (сенсорная, ноцицептивная).

В 1–13-х подклассах пациенты описывают боль в терминах механического, термического воздействия, изменения временных и пространственных характеристик, интенсивности. Например, пациент должен вы-

брать один из дескрипторов подкласса — боль: распирающая, тянущая, пилящая, разрывающая.

- Аффективная группа (ретикулярная формация, лимбическая система).

В 14–19-х подклассах отражаются эмоциональная сторона боли, страх, тревога, вегетативные проявления, связанные с болевым синдромом.

- Когнитивно-оценочная группа (эвалюативная).

Слову в подклассе, отражающему наименьший уровень боли, присваивалось числовое значение «1», следующему за ним — значение «2» и т. д. При оценке использовались индекс числа выбранных дескрипторов и ранговый индекс боли.

Для статистической обработки данных применяли программы Cytel Studio 8.0 и LePAC 2.0.41.

Результаты

В исследование было включено 96 пациентов, из них полностью закончили исследование 82 человека (рис. 1).

Обе группы были одинаковыми по демографическим данным, операционному времени и, соответственно, продолжительности инфузии.

Частота развития хронической послеоперационной боли через 3 мес. после операции была значительно ниже в группе с использованием лидокаина: 10 *vs* 37,3 % (точный тест Фишера $p = 0{,}0069$) с общей частотой болевого синдрома 29,2 %, а через 6 мес. — 18,3 % (16 *vs* 19,3 % соответственно, точный тест Фишера $p = 1{,}0$).

Индекс числа выбранных дескрипторов через 3 мес. после операции был значительно ниже в группе с использованием лидокаина согласно U-критерию Манна—Уитни $p = 0{,}0085$ $p < \alpha$ (α=0,05).

С целью дальнейшей статистической обработки данных все пациенты были распределены в три группы: «нет боли», «минимальная боль» и «выраженная боль» — в соответствии с числом выбранных дескрипторов. Полученные данные оценивались с помощью точного теста Фишера. Результаты представлены в табл. 1. Данные по индексу числа выбранных дескрипторов через 3 мес. после операции приведены на рис. 2 и 3.

Оценка данных через 6 и 12 мес. после операции показала отсутствие отличий по всем категориям при сравнении с применением точного теста Фишера и U-критерия Манна—Уитни между лидокаиновой и контрольной группой (рис. 4–5).

Хотя это и не являлось целью работы, во время проведения исследования не отмечалось побочных эффектов, связанных с системной токсичностью лидокаина. Необходимо отметить, что в группе с использованием лидокаина была отмечена тенденция к артериальной гипотонии во время анестезии у 14 % пациентов, однако данные статистически не достоверны.

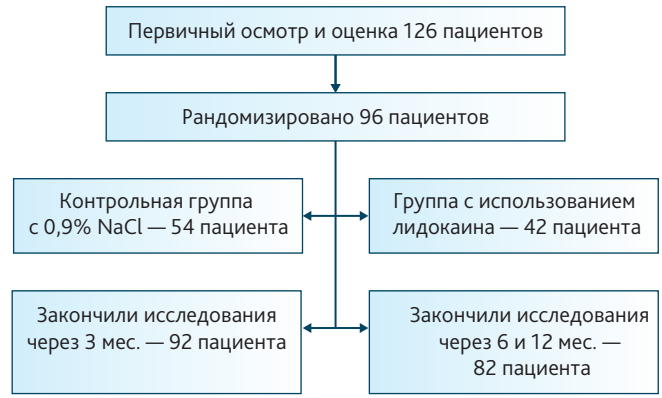


Рис. 1. Схема рандомизации пациентов

Таблица 1. Данные MPQ по трем подкатегориям через 3 месяца после операции

	Нет боли	Минимальная боль	Выраженная боль
Контроль (сенсорная категория)	18	7	41
Лидокаин (сенсорная категория), $p = 0{,}0167$ ($p < 0{,}05$)	2	1	27
Контроль (аффективная категория)	23	1	41
Лидокаин (аффективная категория), $p = 0{,}0157$ ($p < 0{,}05$)	3	0	27
Контроль (когнитивная категория)	25	0	41
Лидокаин (когнитивная категория), $p = 0{,}006$ ($p < 0{,}05$)	3	0	27

Обсуждение

Хроническая боль определяется как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, которое отмечается через 3 мес. после операции, при том что все остальные источники болевого синдрома исключены. Частота развития хронической послеоперационной боли зависит в том числе и от оперативного вмешательства и может достигать 56 %, как, например, в случае лапароскопической холецистэктомии [1, 5, 6]. На настоящий момент не установлено определенного патогенетического механизма, приводящего к формированию хронического болевого синдрома, однако провоцирующими факторами могут выступать пол, возраст, психологические проблемы, тип оперативного вмешательства и пр. [7].

Как один из потенциальных фармакологических методов борьбы с хроническим болевым синдромом рассматривается использование средств, действую-

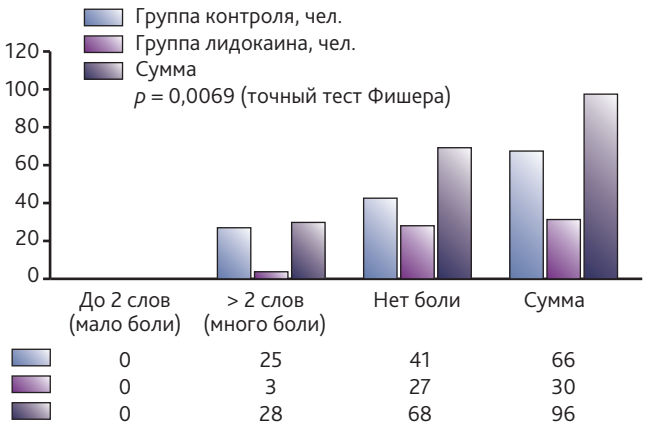


Рис. 2. Индекс числа выбранных дескрипторов через 3 месяца после операции

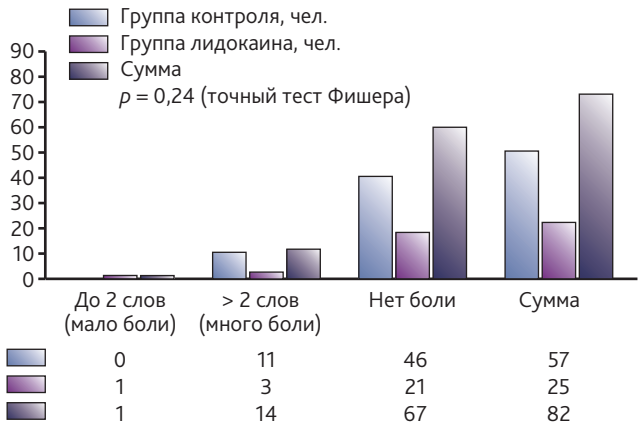


Рис. 4. Индекс числа выбранных дескрипторов через 6 месяцев после операции

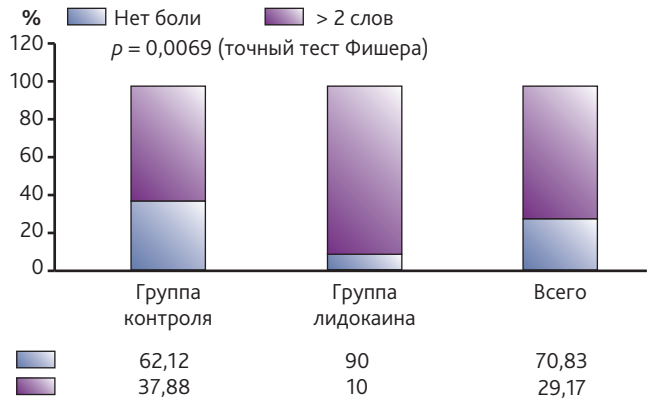


Рис. 3. Индекс числа выбранных дескрипторов через 3 месяца после операции

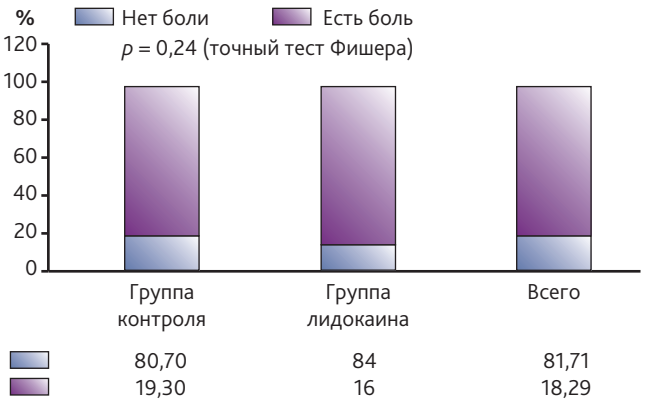


Рис. 5. Индекс числа выбранных дескрипторов через 6 месяцев после операции

щих на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы, т. к. установлена их роль в механизмах центральной сенситизации ноцицептивных нейронов в заднем роге спинного мозга [8–11]. Поскольку для развития феномена центральной сенситизации требуется активация NMDA-рецепторов, то, возможно, фармакологическая блокада данных рецепторов может привести к снижению частоты возникновения хронического болевого синдрома. Группу препаратов, воздействующих на этот тип рецепторов, составляют кетамин, закись азота, амантадин, мемантин и лидокаин, который был использован в нашем исследовании. Обезболивающий эффект лидокаина может быть связан с различными механизмами: влияние на рецепторы G-протеинового комплекса, NMDA-рецепторы, кальций-активируемые натриевые каналы, понижение уровня субстанции Р.

Воспаление является одним из признанных ключевых факторов в болевом синдроме, определяющих возникновение феномена периферической и центральной сенситизации [12]. В 2009 г. Yardeni et al. опубликовали результаты работы, в которой было показано, что лидокаин способен понижать уровень провоспалительных цитокинов в послеоперационном периоде [13]. К сожалению, другие авторы не смогли подтвердить эти оптимистичные результаты. Например, de Oliveira et al. показал, что лидокаин в дозе 2 мг/кг/ч не уменьшает уровень боли и не влияет на плазменный уровень ИЛ-6 у пациентов после абдоминальной гистерэктомии [14].

Лидокаин достаточно активно используется для терапии ранней послеоперационной боли. Исследования показали, что периоперационная инфузия лидокаина значительно снижает потребление опиоидов и уровень боли в послеоперационном периоде [15, 16]. К сожалению, лидокаин показал свою эффективность только в отношении висцеральной боли. Ness et al. выявили, что внутривенное введение лидокаина дозозависимо ингибирует висцеромоторные и кардиоваскулярные рефлексы [17].

Groudine et al. использовали болюсное введение лидокаина 1,5 мг/кг с дальнейшим поддержанием 2–3 мг/мин при радикальной простатэктомии. После-

операционная боль была значительно ниже, потребление морфина было меньше на 50 %, а эффект длился 2–3 сут [18]. Yardeni et al. вводил лидокаин — 1,5 мг/кг лидокаина на индукцию и 21,5 мг/кг для поддержания у пациентов с гистерэктомиями; были выявлены снижение уровня послеоперационной боли в первые 8 ч и отсутствие разницы с контрольной группой через 12–72 ч после вмешательства [13].

Последний метаанализ показал статистически значимое снижение уровня послеоперационной боли в первые 4 ч после операции при измерении по ВАШ (0–10 см); средняя разница — 0,84 см, 95% доверительный интервал –1,10 ... –0,59 [19].

Grigoras использовал лидокаин у пациентов после операций на молочной железе по схеме: болюс 1,5 мг/кг в течение 10 мин с последующей инфузией 1,5 мг/кг/ч, окончание инфузии через 60 мин после окончания операции. Количество пациентов с хроническим болевым синдромом в группе с лидокаином было меньше, чем в контрольной, — 11,8 % (2/17) *vs* 47,4 % (9/19), $p = 0{,}031$ [20].

Оптимальный режим инфузии и продолжительность инфузии остаются под вопросом; очевидно, оптимальной дозой является не менее 1,5–2 мг/кг, т. к. меньшие дозы практически не оказывают эффекта [19].

Заключение

Основным результатом нашего исследования является демонстрация эффекта периоперационного введения лидокаина на частоту возникновения хронического болевого синдрома через 3, 6 и 12 мес. после операции. В исследовании впервые показано положительное влияние интраоперационного введения лидокаина на снижение формирования хронического болевого синдрома в отдаленном послеоперационном периоде, в частности через 3 мес. Однако через 6 и 12 мес. различий в проявлениях хронического болевого синдрома в обеих группах не отмечалось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад.

ORCID авторов
Васильев Я.И. — 0000-0001-9758-2390
Марова Н.Г. — 0000-0002-5801-9594
Карелов А.Е. — 0000-0003-4401-1599
Гриб П.А. — 0000-0001-5979-048X
Тимофеев Н.А. — 0000-0001-5423-3123

Литература/References

[1] *Macrae W.A*. Chronic pain after surgery. Br. J. Anaesth. 2001; 87: 88–98. DOI: org/10.1093/bja/87.1.88

[2] *Овечкин А.М*. Хроническая послеоперационная боль — масштаб проблемы и способы профилактики. Российский журнал боли. 2016; 1: 3–13.
[*Ovechkin A.M*. Chronic postoperative pain — the value of the problem and methods of prevention. Russian journal of pain. 2016; 1: 3–13 (In Russ)]

[3] *Овечкин А.М*. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013; 3: 6–15.
[*Ovechkin A.M*. Clinical pharmacology of local anesthetics: classical concepts and new perspectives of applying in intensive therapy. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2013; 3: 6–15. (In Russ)]

[4] *Melzalzack R*. The MacGill pain questionnaire: major properties and scoring metods. Pain. 1975; 1: 277–299. DOI: 10.1016/0304–3959(75)90044-5

[5] *Lamberts M.P*., *Lugtenberg M*., *Rovers M.M*., *et al*. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. Surg. Endosc. 2013; 27: 709–718. DOI: 10.1007/s00464-012-2516-9

[6] *Perkins F.M*., *Kehlet H*. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. Anesthesiology. 2000; 93: 1123–1133.

[7] *Kehlet H*., *Jensen T.S*., *Woolf C.J*. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. Lancet. 2006; 367: 1618–1625. DOI: 10.1016/S0140–6736(06)68700-X

[8] *Bennett G.J*. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. J. Pain Symptom. Manage. 2000; 19: 2–6. DOI: 10.1016/S0885-3924(99)00120-7

[9] *Chizh B.A*., *Headley P.M*. NMDA antagonists and neuropathic pain: multiple drug targets and multiple uses. Curr. Pharm. Des. 2005; 11: 2977–2994. DOI: 10.2174/1381612054865082

[10] *Eide P.K*. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. Eur. J. Pain. 2000; 4: 5–15. DOI: 10.1053/eujp.1999.0154

[11] *Parsons C.G*. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. Eur. J. Pharmacol. 2001; 429: 71–78. DOI: 10.1016/S0014–2999(01)01307-3

[12] *Ji R.R*., *Xu Z.Z*., *Gao Y.J*. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. Nature reviews Drug discovery. 2014; 13(7): 533–548. DOI: 10.1038/nrd4334

[13] *Yardeni I*., *Beilin B*., *Mayburd E*., *et al*. The Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine on Postoperative Pain and Immune Function. Anesth. Analg. 2009; 109(5): 1464–1469. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181bab1bd

[14] *De Oliveira C.M.B*., *Sakatad R.K*., *Slullitel A*., *et al*. Issy Efecto de la lidocaina venosa intraoperatoria sobre el dolor e interleucina-6 plasmatica en pacientes sometidas a histerectomia Atenciyn Primaria. 2015; 65(2): 92–98. DOI: 10.1016/j.bjanes.2013.07.018

[15] *Сивков О.Г*., *Устюжанин П.А*., *Чармадов С.И*., *Варданян М.А*. Опыт безопиоидной анестезии при больших абдоминальных

операциях. Медицинская наука и образование Урала. 2018; 4: 104–108.

[*Sivkov O.G.*, *Ustyuzhanin P.A.*, *Charmadov S.I.*, *Vardanyan M.A.* The experience of application of the opioid-free anesthesia during major abdominal surgery. Mediczinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2018; 4: 104–108 (In Russ)]

[16] *Овечкин А.М.*, *Беккер А.А.* Внутривенная инфузия лидокаина как перспективный компонент мультимодальной анальгезии, влияющий на течение раннего послеоперационного периода. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017; 11(2): 73–83. DOI: 10.18821/1993-6508-2017-11-2-73-83

[*Ovechkin A.M.*, *Becker A.A.* Intravenous lidocaine infusion as a perspective component of multimodal analgesia, which affects on early postoperative outcome. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2017; 11(2): 73–83. DOI: 10.18821/1993-6508-2017-11-2-73-83. (In Russ)]

[17] *Ness T.J.* Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. Anesthesiology. 2000; 92: 1685–1691.

[18] *Groudine S.B.*, *Fisher H.A.*, *Kaufman R.P.Jr.*, *et al.* Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Anesth. Analg. 1998; 86(2): 235–239. DOI: 10.1213/00000539-199802000-00003

[19] *Kranke P.*, *Jokinen J.*, *Pace N.L.*, *et al.* Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. The Cochrane database of systematic reviews. 2015; 7: CD009642. DOI: 10.1002/14651858.CD009642.pub2

[20] *Grigoras A.*, *Lee P.*, *Sattar F.*, *Shorten G.* Perioperative Intravenous Lidocaine Decreases the Incidence of Persistent Pain After Breast Surgery. Clin. J. Pain. 2012; 28: 567–572. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31823b9cc8.

Поступила 31.01.2019