

ЛЕЧЕЊЕ ПОСТОПЕРАТИВНОГ БОЛА У СТАРИХ ОНКОЛОШКИХ ПАЦИЈЕНАТА ИНТРАВЕНСКОМ ПРИМЕНОМ 50% РАСТВОРА ГЛИКОЗЕ

Никола Ч. ЈОВАНОВИЋ, Радан ЦОДИЋ, Александар ЧЕЛЕБИЋ, Милан ЖЕГАРАЦ,
Игор ЂУРИШИЋ, Дејан СТОЈИЉКОВИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: У раду је испитиван аналгетски ефекат 40 ml 50% раствора гликозе, дате интравенозно у два једнака болуса, у лечењу постоперативног бола у старих онколошких болесника. У клиничком испитивању на 37 пацијената старих преко 65 година, утврђено је да хипертонична гликоза не уклања у потпуности постоперативни бол али му знатно смањује интензитет и чини га подношљивим чиме учествује у смањењу тимор - промотивног ефекта ефекта хирургије. Утврђено је и да хипертонична гликоза не уклања нити смањује неуропатски бол.

Кључне речи: гликоза, постоперативни бол, старе особе, онколошки пацијенти.

УВОД

Лечење постоперативног бола у онколошких пацијената има антиканцерски терапијски значај јер је овај бол најважнији чинилац тзв. тумор промотивног ефекта хирургије (1) односно ендокринометаболичких промена које су узрок паду имунске, антиинфективне и антитуморске одбране а тиме и неповољном току малигне болести (2).

Лечење постоперативног бола у старих особа (= 65 година живота) (3) уобичајеним лековима и поступцима често резултује појавом нежељених ефеката (нпр. поремећај свести, респираторна депресија, обилна желудачна крвављења и сл.) (4) због присуства системских инволутивних промена које њихово целокупно психофизиолошко стање чини крхким одн. лишеним физиолошке резерве (5). Због овога постоји стални интерес да се за лечење постоперативног бола у старих особа пронађу нови, ефикасни и безопасни аналгетски лекови (6).

Утврђено је да хипертонична гликоза (33%), примењена и.в. или per os, има аналгетско дејство у превремено рођене и мале деце (7) па је на основу овог податка формирана претпоставка да би хипертонична гликоза могла да послужи и за лечење постоперативног бола у старих онколошких пацијената.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је тестирање хипотезе да се у старих онколошких пацијената постоперативни бол може лечити и.в. применом 50% раствора гликозе.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Испитивањем је обухваћено 37 онколошких пацијената старијих од 65 година, 26 жена и 11 мушкараца, предвиђених за операције на основу конзилијарне одлуке а изабраних методом случајног избора. Просечна старост испитаника била је $x=72 \pm 4$ године (интервал варијације = 65 - 81). У њих су урађене следеће опера-

ције: Сви испитаници су подвргавани истом типу опште анестезије: комбинованој инхалационо - интравенској ендотрахеалној анестезији уз мале концентрације халотана и са снажним морфинским аналозима, фентанилом и алфентанилом, као главним анестетичима. Све анестезије су протицале без компликација, са брзим буђењем и уз присуство пуне свести. Раствор 50% гликозе даван је у два болуса од по 20 ml: 1) први болус свим испитаницима при крају анестезије ради превенције постоперативног бола, 2) други болус појединачно, после анестезије, при појави бола.

Постојање бола и његове карактеристике процењивани су усменим тестирањем оперисаних и то:

а) одмах по буђењу из анестезије, б) при појави постоперативног бола у периоду непосредног постанестезијског опоравка, и ц) 15 минута после давања другог болуса гликозе. Интензитет бола је изражаван у коефицијентима визуелне аналогне скале (ВАК) градираним од 1 до 100.

У статистичкој обради одређиване су средње вредности основних скупова, њихове стандардне девијације, коефицијент и интервал (ИВ) варијације а за процену значајности разлике коришћен је Студентов т-тест.

РЕЗУЛТАТИ

Непосредно по буђењу из анестезије бол је био одсутан у свих испитаника. При истеку првог сата постоперативни бол се јавио у свих оперисаних: био је различитог интензитета и износио је просечно $x = 82 \pm 10$ ВАК (IV = 60 - 100) по чему је спадао у категорију врло јаких соматских болова. У 9 испитаника (24,3%) бол је био праћен осећајем „жарења/печења“ тј. имао је и неуропатску компоненту. Петнаест минута после примењеног другог болуса гликозе, у свих оперисаних је дошло до смањења интензитета бола, на просечне вредности од $x=36 \pm 9$ ВАК ($p<0,01$) (IV=10-50 ВАК), чиме је просечан интензитет бола био смањен за $x = 56\%$ ($p<0,01$) (IV=12-61%). Осећај „жарења/печења“ остао је прису-

број случајева number of cases	ОПЕРАЦИЈЕ OPERATIONS
14	Модификована радикална мастектомија Modified radical mastectomy
12	Широка туморектомија са дисекцијом доњег сирата аксиле Wide tumorectomy with axilla lower level dissection
11	Опсежне експизије у грудном или леђном пределу Extensive skin excision in the chest and back region

ТАБЕЛА: број случајева и врсте урађених операција
TABLE: number of cases and types of performed operations

тан свих пацијената код којих је постојао те се у њих морало прибећи накнадној примени блокатора NMDA рецептора ради елиминације неуропатске компоненте бола.

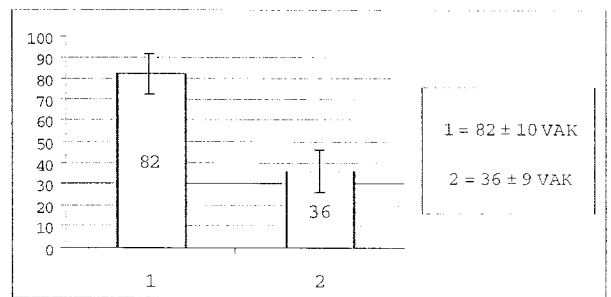
ДИСКУСИЈА

Резултати рада указују да у старих онколошких болесника и.в. примена 40 ml 50% раствора гликозе, дато у два једнака болуса, изазива значајно смањење интензитета постоперативног бола чиме је врло јак бол био своден на бол подношљиве јачине. Аналгетски ефекат гликозе је најпре уочен код новорођенчади и мале деце, при сисању и при оралној и и.в. примени хипертоничних слатких раствора (8). Касније је овај ефекат уочен и у одраслих хируршких пацијената и то при и.в. примени изотоничног 5% раствора гликозе (9).

Актуелна истраживања указују да је у централној регулацији аналгетског дејства гликозе и осталих слатких супстанција учествује више чинилаца: активација централне холинергичке трансмисије и мускаринских и никотинских холинергичких рецептора (10), модулација централних μ и κ кара опиоидних рецептора преко K⁺-АТР канала (11) и повећано отпуштање ендogenих опиоида (12).

Могуће је да је активација централне холинергичке трансмисије најзначајнији чинилац аналгетског дејства гликозе: претходним истраживањима је утврђено да гликоза активира централну холинергичку трансмисију и да на тај начин доприноси бржем буђењу из анестезије и то утолико брже уколико је примењен раствор гликозе већег тоничитета (13). Може се предпоставити да постоји још један механизам аналгетског дејства гликозе: пошто је у овом раду раствор хипертоничне гликозе примењен постоперативно, тј. док су у циркулацији оперисаних биле присутне резидуалне концентрације опиоидних аналгетика, могао би доћи у обзир и процес олакшања уласка претходно датих аналгетских лекова у ћелије мозга. Пошто гликоза, као универзални енергетски супстрат, улази у све ћелије организма, она би могла олакшати интраћелијски продор било ког другог аналгетског лека, периферног или централног дејства, а коначан антидолорозни ефекат могао би бити потенцирајући или адирајући.

У аферентној трансмисији постоперативног бола, ангажовани су централни N-метил Д-аспартат (NMDA) рецептори (14) и њихова блокада би морала да доведе до добре и потпуне постоперативне аналгезије која се клинички манифестује отсуством неуропатске компоненте бола у виду осећаја „жарења/печења“. У литератури нема података да гликоза блокира



ГРАФИЧКИ ПРИКАЗ: просечни интензитет постоперативног бола израженог у визуелним аналогним коефицијентима (VAK) пре (1) и после (2) примене другог болуса од 20 ml 50% раствора гликозе

GRAPH: average intensity of postoperative pain expressed in visual analogue coefficients (VAK) before (1) and after (2) i.v. application of the second bolus of 50% glucose solution

централне NMDA рецепторе што и резултати овог рада потврђују: у свих испитаника који су имали бол праћен осећајем „жарења“, „печења“, упркос смањењу интензитета бола, непријатна неуропатска компонента бола је остала присутна што је захтевало примену других лекова за њено потпуно елиминисање. Ово указује да хипертонични раствори гликозе, не би могли бити добро средство за лечење постоперативног неуропатског бола нпр. код ампутације екстремитета.

Резултати овог рада су применљиви за особе старије од 65 година живота у којих, поред осталих инволутивних промена, постоји и измењена перцепција бола, одн. повишен праг за бол (15). Могуће је да у младих особа, у којих је перцепција бола неизмењена, хипертонична гликоза испољи слабији аналгетски učinak.

ЗАКЉУЧАК

40 ml 50% раствора гликозе, дато у два једнака и.в. болуса, има аналгетски ефекат при лечењу постоперативног бола у старих онколошких пацијената. У испитиваној популацији хипертонична гликоза не уклања бол у потпуности али га знатно смањује и чини подношљивим чиме, у истој сразмери, смањује тумор - промотивни ефекат хирургије.

Ако је присутна неуропатска компонента бола, хипертонична гликоза је не уклања нити је смањује па је, у тим случајевима, терапију потребно допунити другим лековима који могу у потпуности отклонити и ову компоненту бола.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats Pain 2001; 90(1-2):191-99
2. Jovanović N, Džodić R, Kovčín V, Konjević G. Mehanizmi nastanka postoperativne imunodepresije i njen značaj za hirurško lečenje onkoloških bolesnika Acta Chirurgica Jugoslavica 1997/1998; 44-45 (1-1): 15-23
3. Clark MP. Pharmacologic Pain Management in the Elderly Cancer Patient 26th Congress of the Oncology Nursing Society <http://www.medscape.com/viewarticle/418569>
4. Gibson FA. Reduce dose of NSAIDs in the elderly Br J Anaesth 1999;82(2):303-4

5. Egbert AM. Postoperative pain management in the frail elderly *Clin Geriatr Med* 1996;12(3):583-99
6. Capdevila X, Biboulet P, Barthelet Y. Analgesie postoperative. Specificites du sujet age *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17(6):642-8
7. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates *BMJ* 1999;319(7222):1393-7
8. Guala A, Giroletti G. Glucose as an analgesic in neonatology *Pediatr Med Chir* 1998;20(3):201-3
9. Nonaka A, Tamaki F, Sugawara T, Oguchi T, Kashimoto S, Kumazawa T. Premixing of 5% dextrose in Ringer's acetate solution with propofol reduces incidence and severity of pain on propofol injection *Masui* 1999;48(8):862-7
10. Irueta AE, Savoldi M, Kishi R, Resende GC, Freitas RL, Carvalho AD, Coimbra NC. Psychopharmacological evidences for the involvement of muscarinic and nicotinic cholinergic receptors on sweet substance-induced analgesia in *Rattus norvegicus* *Neurosci Lett* 2001;305(2):115-8
11. Tandon M, Srivastava RK, Nagpal RK, Khosla P, Singh J. Differential modulation of nociceptive responses to mu and kappa opioid receptor directed drugs by blood glucose in experimentally induced diabetes rats *Indian J Exp Biol* 2000;38(3):242-8
12. Segato FN, Castro-Souza C, Segato EN, Morato S, Coimbra NC. Sucrose ingestion causes opioid analgesia *Braz J Med Biol Res* 1997;30(8):981-4
13. Jovanović N. Hipertonična glikoza, teofilin i produženo budjenje iz anestezije *Anaesthesiol. Jugoslav* 1991;16(3-4): 240-5
14. Barclay L. Dextromethorphan Improves Analgesia After Cancer Surgery *Cancer* 2002;95:1164-70
15. Li SF, Greenwald PW, Gennis P, Bijur PE, Gallagher EJ. Effect of age on acute pain perception of a standardized stimulus in the emergency department *Ann Emerg Med* 2001;38(6):644-7

TREATMENT OF POST-OPERATIVE PAIN IN OLD ONCOLOGY PATIENTS WITH INTRAVENOUS APPLICATION OF 50% GLUCOSE SOLUTION

Nikola JOVANOVIĆ, Radan DŽODIĆ, Aleksandar ČELEBIĆ, Milan ŽEGARAC, Igor ĐURIŠIĆ, Dejan STOJILJKOVIĆ
Institute for oncology and radiology of Serbia - Belgrade

Postoperative pain is the most important factor of so called "tumor-promotive effect of surgery" i.e. of endocrine-metabolic changes having the consequence drop in immune, anti-inflammatory and antitumor defense. Due to presence of organic involutive changes, old people (= 65 years), often have serious side effects during application of usual analgetics. Since hypertonic glucose (33%) given i.v. or per os, works analgetically in small children there is assumption that it can be used in treatment of postoperative pain in old oncology patients.

We tested the hypothesis that postoperative pain in old oncology patients can be treated with i.v. application of 50% of glucose solution.

37 oncology patients over 65 years, 26 females and 11 males, operated for breast cancer and soft tissue cancer, were investigated. Average age of the patients was 72 ± 4 years. 50% Glucose solution was given in two boluses of 20 ml each: the first bolus was given to all patients at the end of anesthesia, and the other bolus was given individually after appearance of post-operative pain. Pain intensity (in coefficients of the visual analogue scale VAK = 1-100) and its characteristics were tested by oral testing of operated patients: after waking from anesthesia, after the first appearance of the pain and 15 minutes after giving of the second glucose bolus.

None patient had pain waking from anesthesia. All tested patients experienced pain during the first 70 minutes and it could be categorized as very strong pain (=82 VAK). The pain was decreased with another glucose bolus by approximately (=56% VAK) so it was classified in category of bear-

able pains (=36 VAK). In 9 patients (24,3%) the pain had neuropathic component (filing of "burning") which could not be eliminated by hypertonic glucose, but only with application of tramadol.

Activation of the central cholinergic transmission is the most significant mechanism of analgesic glucose effect, but, probably there is another one: facilitation of entrance of formerly given analgetics in the brain cells. As energetic substrate, entering all organism cells, glucose could make easier intracellular breakthrough of any other analgesic drug, of the peripheral or central action, and final antipain effect could be potential or additional one.

It was concluded that 40 ml of 50% glucose solution given in two identical boluses, has good analgesic effect in treatment of postoperative pain in old oncology patients: the pain was not completely eliminated, but it was significantly decreased and became tolerable. Hypertonic glucose neither eliminates, nor decreases neuropathic component of the pain, so, when the pain appears the therapy should be supplemented with other drugs, which may completely eliminate all pain components.

Key words: glucose, postoperative pain, old people, oncology patients

Dr Nikola Č. Jovanović
Trčanska 13
11000 Belgrade
e-mail: jovanovic_1998@yahoo.com