

УДК 616.13.001.54-08

КЛИМЧУК Л.В.

Национальный институт рака, отдел анестезиологии и ИТ

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АКУПАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ДРОЖИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ОНКОЛОГИИ

*Резюме.* В статье рассмотрена актуальная проблема послеоперационного обезболивания у онкологических больных. Изучен метод оптимизации купирования болевого синдрома и профилактики послеоперационной дрожи, основанный на использовании принципов мультимодальной анестезии. С этой целью в раннем послеоперационном периоде предложено сочетанное применение НПВС и ненаркотического анальгетика Акупан (нефопам). Приведены результаты клинического применения данной методики с оценкой ее эффективности и безопасности в Национальном институте рака.

Проблема поиска методов эффективного обезболивания и профилактики осложнений в послеоперационном периоде в онкологии всегда является актуальной. Хирургическое вмешательство до сих пор остается главным, а во многих случаях — единственным методом, обеспечивающим радикальное лечение большинства онкологических заболеваний.

В течение последних полутора десятилетий расширение диапазона оперативных вмешательств сопровождается увеличением их травматичности и длительности с увеличением объема периоперационной кровопотери. Сложные и высокотравматичные операции стали делать больным с серьезными сопутствующими заболеваниями и функциональными расстройствами, резко ограничивающими компенсаторные возможности организма. Значительно расширены показания к хирургическому лечению у больных с местно-распространенными формами роста опухоли с расчетом на последующую лучевую или химиотерапию. Растет число обширных радикальных операций, цель которых — улучшение качества жизни больных со злокачественными опухолями [9].

Другая важная основа современной тенденции наращивания объема и сложности онкологических операций — достижения анестезиологии и интенсивной терапии, позволившие значительно снизить риск расширенных и комбинированных вмешательств и успешно оперировать пациентов с низкими резервами витальных функций.

Больные со злокачественными опухолями существенно отличаются от пациентов общехирургических клиник по своему соматическому и психическому состоянию, особенностям иммунной реактивности, последствиям химио- и лучевой терапии, а онкологические операции — особенно высокой травматичностью и обширностью, диктуемыми требованиями абластики. Расширенные и расширенно-комбинированные онкологические

операции сопряжены с мощной ноцицептивной импульсацией из операционной раны, массивным цитолизом, значительной кровопотерей, охлаждением организма. При подобных вмешательствах говорить о полноценной защите пациента от операционной травмы, подразумевая только блокирование афферентной ноцицептивной импульсации из области операции, невозможно [9, 4, 12, 28]. Эффективное обезболивание и профилактика послеоперационных осложнений — порой единственное, чем можно помочь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Послеоперационную боль на ранних стадиях формирования можно характеризовать как положительную физиологическую реакцию с развитием механизмов, значительно снижающих последствия травмирующего воздействия [3, 4, 10]. Она служит сигналом повреждения тканей и инициирует процессы, необходимые для заживления раны и выздоровления больного. Адекватная аналгезия занимает ключевое место в реабилитации больных, предотвращая развитие многих патологических сдвигов в организме [6, 8]. Актуальность проблемы заключается в том, что неустранимая боль у оперированного пациента может быть причиной роста заболеваемости и смертности, неудовлетворительных результатов его хирургического лечения [3]. Так, ожидание и страх боли приводят к ограничению подвижности пациента и как следствие — к адинамии, снижению жизненной емкости легких, гиповентиляции, пневмонии (35 %), ателектазам, длительным парезам кишечника и развитию стрессорных эрозий и язв слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), транслокации кишечной флоры, гиперкоагуляции, тромбоэмболическим осложнениям (45 %), задержке выведения мочи, стойкой психоэмоциональной

© Климчук Л.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

травме. У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы длительный послеоперационный болевой синдром увеличивает риск развития инфаркта миокарда, гипертонического криза, инсульта.

Развитие подобных осложнений требует в последующем проведения дополнительных лечебных мероприятий, удлиняет сроки госпитализации больных, в ряде случаев повышает степень их инвалидизации и способствует увеличению послеоперационной летальности. В конечном итоге это приводит не только к ухудшению результатов хирургического лечения, но и к его резкому удорожанию.

Вероятность формирования хронических послеоперационных болевых синдромов составляет от 0,3 до 55 % [2, 25].

За более чем столетнюю историю регионарная анестезия пережила периоды взлета, почти полного забвения и последующей все возрастающей популярности. На фоне несомненных достоинств анестезии, включающих прекрасную антиноцицептивную защиту, миорелаксацию, простоту выполнения, дешевизну (малозатратность), существуют моменты, делающие данный вид анестезии менее комфортным как в глазах операционной бригады, так и с точки зрения пациента.

Одним из них является дрожь, возникающая как во время операции, так и после нее. Озноб является широко распространенным осложнением послеоперационного периода. Первичной причиной послеоперационного озноба является периоперационная гипотермия, которая обусловлена нарушением терморегуляции на фоне действия анестетиков. Последние вызывают вазодилатацию сосудов кожи, а также снижение порога активации компенсаторной вазоконстрикции и возникновения дрожи/озноба. Это, в свою очередь, ведет к перераспределению тепла тела по направлению от более глубоких участков организма к поверхностным, что ускоряет наступление интраоперационной гипотермии. Озноб сам по себе может сочетаться с вазодилатацией сосудов кожи, что особенно выражено на фоне послеоперационного болевого синдрома [27, 31]. Было показано, что помимо дискомфорта и усиления послеоперационной боли послеоперационный озноб увеличивает потребление кислорода, усиливает высвобождение катехоламинов, что ведет к росту сердечного выброса, ЧСС, артериального и внутриглазного давления [13]. Появление мышечной дрожи может также ухудшать условия проведения традиционного в послеоперационном периоде мониторинга.

Золотой стандарт профилактики и купирования послеоперационной мышечной дрожи до сих пор не определен. Предложено большое количество мероприятий и медикаментозных средств, предупреждающих, уменьшающих и устраняющих этот феномен. Условно их можно разделить на физические и фармакологические. К первым можно отнести поддержание температурного режима в операционной, согревание инфузионных растворов и местного

анестетика. Из фармакологических средств наиболее часто используемым с этой целью препаратом является клонидин. В то же время введение клонидина вызывает отчетливый седативный эффект, а также гипотензию и брадикардию. Конкурентные антагонисты кетамин и сульфат магния способны устранять послеоперационную дрожь, но также потенцировать артериальную гипотензию. Хороший результат дает введение амиазиона (по 2,5–5 мг внутривенно) с одновременным согреванием больного. Однако применение амиазиона снимет дрожь, но может углубить седативный эффект со снижением двигательной активности, появлением тахикардии, периодическим западением языка. Препарат следует вводить дробно, мелкими дозами до достижения эффекта.

Особое место в этом ряду занимает ненаркотический анальгетик центрального действия Акупан (нефопам) производства Biocodex (Франция). Разработанный в начале 1970-х годов в качестве антидепрессанта, препарат до настоящего времени применяется для лечения спастических состояний. Действуя на спинальном и супраспинальном уровнях путем влияния на нисходящие моноаминергические пути контроля болевого импульса, препарат по механизму действия является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов с наличием экспериментально доказанных опиоидергических и норадренергических компонентов антиноцицептивной защиты. Он влияет на допаминовые, норадренергические, серотониновые рецепторы центральной нервной системы (ЦНС), ингибируя обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина. Обладает M-холинолитической и симпатомиметической активностью [11, 14].

Акупан — центральный анальгетик без опиатной активности, поэтому ВОЗ отнесла его к первой категории, в то время как по выраженности обезболивающей активности он соответствует веществам II категории. Механизм его действия связан со спинальными и супраспинальными эффектами. При введении внутримышечно Акупан начинает действовать через 10–20 мин, действие продолжается около 6 ч. Преимущество внутримышечного введения данного лекарственного средства сводится к его высокому обезболивающему эффекту, простоте в использовании и хорошей переносимости.

Действующее вещество препарата Акупан — нефопам — неопиоидный анальгетик, что особенно важно для пациентов с дыхательной и почечной недостаточностью [23, 24].

Акупан (нефопам) структурно не похож на другие анальгетики. Препарат является представителем нового класса средств центрального миорелаксантного действия. К уникальным свойствам препарата следует отнести его способность купировать боль без угнетения дыхания и отсутствия эффекта привыкания к препарату при длительном использовании.

Среди преимуществ Акупана — отсутствие влияния на агрегацию тромбоцитов [20]. Это существенно расширяет возможности применения

препарата у пациентов с гемостатическими нарушениями, а также у больных после оперативного вмешательства с высоким риском возникновения кровотечения.

В условиях стационарного лечения Акупан используют в периоде восстановления после анестезии для борьбы с послеоперационной болью. Его рассматривают в качестве сильного анальгетика с малым количеством побочных эффектов, способного облегчать все типы послеоперационной боли у большинства пациентов. Кроме того, последние исследования показали, что он позволяет значительно сократить использование морфина и предотвращает развитие послеоперационного озноба, связанного с умеренной гипотермией после общей анестезии, — влияет на дофаминовые, норадреналиновые и серотониновые рецепторы головного мозга, подавляет ноцицептивный стигмальный рефлекс, снимает боли и озноб в послеоперационном периоде.

Акупан представляет определенный интерес и в плане эффективности купирования мышечной дрожи. На сегодняшний день Акупан превосходит по эффективности действия любую известную комбинацию препаратов, используемых при эпидуральной и спинальной анестезии для купирования мышечной дрожи.

Развитие подобных осложнений требует в последующем проведения дополнительных лечебных мероприятий, удлиняет сроки госпитализации больных, в ряде случаев повышает степень их инвалидизации и способствует увеличению послеоперационной летальности. В конечном итоге это приводит не только к ухудшению результатов хирургического лечения, но и к его резкому удорожанию.

Стоимость же препаратов для анальгезии достаточно низка и не может каким-либо образом ограничивать персонал и администрацию стационаров с точки зрения обоснованного использования этих средств. Например, по данным С. Jaug (2000), стоимость анальгетиков, используемых на протяжении всего послеоперационного периода на одного пациента, равняется 8 евро. Стоимость же одного суток пребывания пациента в стационаре достигает 1189 евро [5].

Послеоперационная гипералгезия может возникнуть не только как следствие хирургического вмешательства (ноцицептивно-индуцированная гипералгезия), но и как эффект использования наркотических анальгетиков — опиоид-индуцированная гипералгезия [20]. Предполагается, что в формировании этого феномена играют роль накопление динорфинов, активация опиоидами центральной глутаминергической системы и снижение активности опиоидергической и энкефалинергической систем. Чрезмерная реакция организма пациента на боль отрицательно влияет на течение травматической болезни. Например, гиперактивация симпатoadреналовой (САС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) систем приводит к угнетению факторов иммунитета и послеоперационной гипергликемии, что, в свою очередь, увели-

чивает вероятность нагноения раны и замедляет ее заживление [21].

Для лечения послеоперационной боли на современном этапе используется многоуровневый подход с учетом вида операции, а также характера и тяжести основной и сопутствующей патологии. Действие большинства анальгезирующих препаратов направлено на предупреждение и уменьшение активации первичных афферентов и подавление передачи болевого импульса на сегментарном и супрасегментарном уровнях [24, 25].

Эффективное лечение послеоперационной боли продолжает оставаться значимой проблемой современной практической анестезиологии и реаниматологии. По данным О.Н.Г. Wilder-Smith и соавт. (2006), до 41 % хирургических больных жалуются на умеренные послеоперационные боли, а 24 % пациентов вообще не испытывают достаточного облегчения своего состояния [1]. Обезболивание наряду с инфузионной терапией, профилактикой инфекционных осложнений и тромбообразования является важной частью послеоперационной интенсивной терапии. Многочисленными исследованиями показано, что эффективное послеоперационное обезболивание во многом определяет не только непосредственные результаты хирургических вмешательств, но и качество жизни оперированных пациентов в последующем [2–4]. Осознание особой значимости обеспечения эффективного обезболивания привело к разработке концепции и лечения, и раннего предупреждения интенсивной послеоперационной боли [22].

Опиаты и опиоиды по-прежнему остаются наиболее приоритетными препаратами для послеоперационного обезболивания. Механизм их действия заключается в гиперполяризации первичных и вторичных чувствительных нейронов и ингибировании синаптической передачи. Опиоиды имеют сродство с  $\mu$ -опиоидными рецепторами, вследствие чего первоначально повышается активность протеина G, затем ингибируется отток калия из клетки и приток в клетку кальция.

Опиоиды также стимулируют супраспинальную нисходящую ингибиторную систему, что вызывает дальнейшее увеличение гиперполяризации вторичных нейронов и высвобождение ими серотонина (5-НТ) и глицина. Однако наркотические анальгетики независимо от способа их введения не устраняют стрессовую реакцию на операционную травму и связанные с ней прессорные сердечно-сосудистые реакции, угнетение дыхательного центра, периферический вазоспазм, снижение тканевого и органического кровотока, метаболический ацидоз, нарушение реологических свойств крови.

Недостаточная эффективность опиатов при применении их в качестве монотерапии при послеоперационном обезболивании обусловлена тем, что они не влияют на первичный (периферический) пусковой механизм послеоперационной боли, связанный с раздражением болевых рецепторов простагландинами, кининами, возбуждающими аминокислотами, выделяющимися при повреждении тканей, т.е.

они не способны оказывать влияние на воспалительную реакцию. Это объясняет их недостаточную эффективность в устранении боли, возникающей при движении. Увеличение же дозы препаратов сопровождается тяжелыми побочными эффектами, дополнительно осложняющими состояние оперированного пациента (сонливость, адинамия, угнетение дыхания, тошнота, рвота, нарушение моторики пищевого канала, мочевыводящих путей) [26]. Следует подчеркнуть, что в абдоминальной хирургии все отрицательные эффекты опиоидов проявляются в большей степени, чем в других ее областях [29, 30].

Акупан выгодно отличается отсутствием ulcerогенного и гипокоагуляционного эффектов. Из положительных моментов в свете решения проблемы периоперационной дрожи, индуцированной анестезией, привлекают следующие качества Акупана:

- не обладает седативным эффектом;
- не вызывает гипотензии (в инструкции отмечены лишь слабые антихолинергические, антигистаминные и симпатомиметические свойства препарата);
- является достаточно эффективным анальгетиком.

Опыт применения Акупана (нефопам) в Национальном институте рака составил около 4 лет. В 2008 г. в отделении анестезиологии и интенсивной терапии было проведено исследование препарата Акупан (нефопам). Акупан применялся внутримышечно в дозе 20 мг 1–3 раза в сутки у 1000 и более больных в возрасте от 36 до 73 лет с целью обезболивания в раннем послеоперационном периоде после хирургических вмешательств по поводу опухолей органов брюшной полости.

По нашим данным, суммарный хороший анальгетический эффект отмечен у 50 % пациентов и удовлетворительный — у 30 %. Примерно у 20 % больных анальгетический эффект оказался недостаточным и поэтому возникла необходимость в дополнительном применении наркотических анальгетиков. Продолжительность анальгезирующего действия после первого введения Акупана составляла от 3 до 6 часов. В случае повторного введения препарата у всех больных наблюдался более длительный анальгетический эффект, который удерживался на протяжении 8 ча-

сов. В случаях сочетания Акупана с наркотическими анальгетиками анальгетическое и седативное действие усиливалось и удлинялось, что может рассматриваться как результат суммирования эффектов по причине воздействия на различные структуры антиноцицептивной системы [32].

Препарат показал свою клиническую эффективность в профилактике и лечении синдрома послеоперационной мышечной дрожи. С этой целью Акупан вводился в конце операции внутривенно капельно в дозе 20 мг. Ни у одного из пациентов, получавших для профилактики Акупан, не было зарегистрировано послеоперационной дрожи и озноба. Не было отмечено признаков депрессии ЦНС и дыхания. У трех больных после оперативных вмешательств продолжительностью более четырех часов развилась дрожь в ближайший послеоперационный период, успешно купированная повторным введением Акупана 20 мг внутримышечно.

Ни в одном случае побочных эффектов, описанных в инструкции к препарату, выявлено не было. Кроме того, создается впечатление, что введение Акупана нивелирует гемодинамические нарушения, связанные с симпатическим блоком, вызванным нейроаксиальной блокадой.

## Выводы

1. Акупан является достаточно эффективным препаратом для послеоперационного обезболивания у больных с патологией органов брюшной полости и малого таза. Для послеоперационного обезболивания он может применяться самостоятельно или в составе мультимодальной анальгезии с наркотическими анальгетиками.

2. Выраженное противоознобное действие Акупана позволяет применять препарат для профилактики и купирования мышечной дрожи.

3. Препарат проявляет высокую анальгетическую эффективность и безопасность, не угнетает дыхание, не обладает выраженным седативным эффектом, не вызывает ulcerогенных осложнений.

*Список литературы находится в редакции  
Получено 19.01.13* □

Климчук Л.В.

Національний інститут раку, відділ анестезіології й ІТ

### ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ АКУПАНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ТРЕМТІННЯ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ В ОНКОЛОГІЇ

**Резюме.** У статті розглянуто актуальну проблему післяопераційного знеболювання в онкологічних хворих. Вивчено метод оптимізації купірування больового синдрому й профілактики післяопераційного тремтіння, заснований на використанні принципів мультимодальної анестезії. З цією метою в ранньому післяопераційному періоді запропоновано поєднане використання НПЗС і ненаркотичного анальгетика Акупан (нефопам). Надано результати клінічного використання даної методики з оцінкою її ефективності й безпеки в Національному інституті раку.

Klimchuk L.V.

National Cancer Institute, Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Kyiv, Ukraine

### EXPERIENCE OF ACUPAN USE FOR POSTOPERATIVE TREMBLING PREVENTION AFTER SURGICAL INTERVENTIONS FOR CANCER

**Summary.** The paper considers an important problem of postoperative anesthesia in cancer patients. There has been studied the method of pain syndrome reduction and prevention of postoperative trembling based on the principles of multimodal anesthesia. For this purpose combined use of NSAIDs and nonnarcotic analgesic Acupan (nefopam) on the early postoperative stage is offered. The results of clinical application of this method as well as the estimation of its effectiveness and safety in the National Cancer Institute are dwelt.