

УДК 616.366-089.87:616.8-009.614:615.21

МЕЛЬНИК В.М., ЛОЖКИН В.В.

Главный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь»,  
клиника НМПИТАРиД, г. Киев, Украина

## МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕФОПАМА В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ГВМКЦ «ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ» МО УКРАИНЫ

**Резюме.** В статье представлены результаты клинического использования и собственные наблюдения применения препарата Акупан (нефопам) в анестезиологической и реаниматологической практике ОРИТ (для хирургических больных) ГВМКЦ «Главный военный клинический госпиталь» Министерства обороны Украины.

**Ключевые слова:** Акупан (нефопам), послеоперационная мышечная дрожь, дрожь, мультимодальная анальгезия.

### Введение

Нефопам был разработан в начале 1970-х годов как антидепрессант и препарат для лечения спастичности. Некоторое время спустя были выявлены его анальгетические свойства за счет обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина в тормозных нисходящих бульбарно-спинальных антиноцицептивных путях, которые берут начало от нейронов ядер шва, ретикулярного гигантоклеточного ядра центрального серого вещества. Это дало возможность классифицировать его как неопиоидный анальгетик центрального действия.

Проблема непреднамеренной интраоперационной гипотермии и послеоперационного озноба неоднократно обсуждалась в медицинской литературе. Факторами риска являются: длительное хирургическое вмешательство, низкая температура в операционной, объемная инфузия холодных растворов и др. Отрицательными последствиями этого термогенеза являются: повышение метаболических потребностей организма, в т.ч. потребности миокарда в кислороде, гипоксемия, гиперпродукция  $\text{CO}_2$ , лактат-ацидоз, увеличение работы сердца.

Оказывая центральное холинолитическое действие, нефопам может предупреждать возникновение м-холиномиметических эффектов ингибиторов холинэстеразы, которые используются в процессе проведения декураризации в конце операции и общей анестезии с использованием миорелаксантов.

На данный момент не существует золотого стандарта профилактики и лечения синдрома послеоперационной мышечной дрожи. Чаще других в европейской практике используют клонидин. Ос-

новными недостатками использования этого препарата являются значительный седативный эффект, гипотензия и брадикардия, что существенно ограничивает его применение после пробуждения пациента. На пороге второго тысячелетия в клинических исследованиях было показано, что использование нефопама позволяет лечить и предупреждать синдром послеоперационной мышечной дрожи, снижает пороговую температуру возникновения дрожи почти на  $1^\circ\text{C}$  и при этом не оказывает существенного влияния на пороги вазоконстрикции и потоотделение [1, 2]. Механизмы влияния нефопама на терморегуляцию малоизучены. Анальгетические свойства препарата, обусловленные торможением обратного синапсоматального захвата нейромедиаторов, также принимают участие и в терморегуляции. Кратковременная адаптивная модификация ответа организма на охлаждение и согревание, возможно, обусловлена изменением баланса между модулятором серотонинном и норадреналином [3].

### Материалы и методы исследования

С момента регистрации в Украине препарат Акупан (нефопам) стабильно используется в Главном военно-медицинском клиническом центре «Главный военный клинический госпиталь» Министерства обороны Украины (ГВМКЦ «ГВКГ»). Сначала мы использовали этот препарат исключительно для борьбы с синдромом послеоперационной мышечной дрожи,

© Мельник В.М., Ложкин В.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

а со временем — и в схемах мультимодальной анестезии и послеоперационной анальгезии.

За продолжительный период применения Акупана мы приобрели значительный опыт при назначении его пациентам хирургического профиля.

Оригинальный французский препарат Акупан (нефопам) относится к группе ненаркотических анальгетиков с выраженной антиноцицептивной активностью, обусловленной снижением высвобождения глутамата на пресинаптическом уровне и активацией рецепторов N-метил-D-аспартата на постсинаптическом уровне. Центральное действие препарата заключается в ингибировании обратного захвата дофамина, норадреналина и серотонина на уровне синапсов. Следует отметить, что наряду с мощным анальгетическим эффектом Акупан оказывает выраженный положительный эффект при профилактике и купировании послеоперационной дрожи. Особое внимание при клиническом применении следует обратить на то, что, обладая незначительным антихолинергическим эффектом, Акупан не оказывает противовоспалительного или антипиретического действия, не угнетает дыхания и не влияет на перистальтику кишечника.

Для лечения синдрома послеоперационной мышечной дрожи мы применили Акупан у 368 больных. Доза препарата составляла 20 мг, его вводили внутривенно медленно (в течение 1–2 минут), чтобы предупредить нежелательные побочные эффекты — тошноту, тахикардию, рвоту. Средний возраст пациентов был  $54,0 \pm 12,1$  года, среди них подавляющее большинство составляли мужчины — 68,5 %. Операции проводились как по плану, так и по неотложным показаниям по поводу:

- остро и хронического холецистита;
- переломов костей верхних конечностей;
- доброкачественных и злокачественных опухолей матки и придатков;
- остро аппендицита;
- хирургической патологии лор-органов;
- злокачественных новообразований толстой кишки;
- доброкачественных и злокачественных новообразований почек и т.п.

Всем больным была проведена общая многокомпонентная анестезия с интубацией трахеи и тотальной миоплегией.

В раннем послеоперационном периоде после введения нефопама мы оценивали влияние препарата на состояние больных по следующим показателям:

- срок исчезновения мышечной дрожи;
- уменьшение ощущения боли по 100-балльной шкале;
- гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление);
- потливость;
- тошнота;
- кожная эритема;
- рвота.

Применение препарата Акупан (нефопам) основывалось на результатах литературного поиска. Так, во время проведения исследования с участием здоро-

вых волонтеров F. Guirimand, X. Dupont, D. Bouhassira получили данные, которые характеризуют механизм действия нефопама на ноцицептивный флексорный (Rm) рефлекс [4]. Рефлекс Rm — это полисинаптический спинальный рефлекс, который может быть вызван электрической стимуляцией чувствительного нерва (например, малоберцового) и зарегистрирован с мышцы сгибателя той же конечности. Порог и амплитуда Rm-ответа непосредственно связаны с интенсивностью болевого синдрома, вызванного электростимуляцией.

В указанном выше исследовании нефопам значительно угнетал взвешенность Rm-рефлекса, повышая его порог ( $8,5 \pm 0,5$  мА в начале,  $11,5 \pm 0,9$  мА — через 30, 60 и 90 мин после инъекции 20 мг препарата), а также снижал интенсивность болевых ощущений. Угнетение Rm-рефлекса было максимальным через 30 минут после инъекции и сохранялось на протяжении 90 минут.

Полученные данные свидетельствуют о значительном ограничении передачи ноцицептивных сигналов на спинальном уровне, т.е. о центральных механизмах действия препарата. Они, очевидно, обусловлены усилением моноаминергических функций за счет блокирования обратного захвата [5, 6].

Именно эти исследования побудили нас к использованию нефопама в схемах мультимодальной анестезии — комбинации этого препарата с местными анестетиками во время проведения спинальной (аксиальной) анестезии. Тем более что поддержание интраоперационного температурного гомеостаза представляет особые трудности у пациентов, которые оперируются в условиях нейроаксиальной анестезии. Это обусловлено быстрым перераспределением тепла от центра к периферии за счет симпатической блокады и обусловленной ею значительной вазодилатации. При этом быстрее достигается порог возникновения мышечной дрожи. Именно поэтому мы отметили ее возникновение не только в послеоперационном, но и в интраоперационном и даже в дооперационном периодах после выполнения нейроаксиальной блокады.

Мы провели рандомизированное исследование с целью определения эффективности применения нефопама для предупреждения мышечной дрожи во время нейроаксиальной анестезии при операциях по поводу:

- грыжи передней брюшной стенки;
- доброкачественных гиперплазий предстательной железы;
- переломов нижних конечностей и удаления металлоконструкций;
- повреждения менисков и связок коленного сустава;
- осложнений диабетического поражения нижних конечностей;
- протезирования тазобедренного и коленного суставов;
- литиаза нижней трети мочеочника.

Больные были рандомизированы в три группы методом пакетов. Больным всех групп проводилась премедикация за 30 мин до транспортировки в опера-

ционную внутримышечно 20 мг 2% раствора промедола и 10 мг 1% раствора димедрола. Предварительная инфузионная поддержка проводилась одинаковыми растворами из расчета 10–15 мл/кг массы тела. Пациенты всех групп оперировались под спинальной анестезией 0,5% раствором бупивакаина в дозах 10–20 мг. Уровень пункции субарахноидального пространства — L<sub>1</sub>-L<sub>5</sub>.

Больные первой группы (278 человек) получали нефопам в дозе 20 мг внутривенно капельно в ходе проведения предварительной инфузионной терапии перед выполнением спинальной анестезии. Больные второй группы (253 пациента) получали 20 мг нефопама внутримышечно в составе премедикации, а больные третьей группы (318 больных) не получали нефопам.

Как анестезиологов сначала нас больше всего интересовала способность нефопама быстро и надежно нивелировать синдром послеоперационной мышечной дрожи, однако нужно помнить, что нефопам — это прежде всего анальгетик центрального действия, что ставит его особняком среди многих обезболивающих препаратов ненаркотического происхождения. Большинство препаратов, которые используются для анальгезии в послеоперационном периоде, относятся к нестероидным веществам с широким спектром побочных отрицательных действий, наиболее существенным из которых является влияние на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

Включение нефопама в схемы мультимодальной анальгезии базируется также на его опиоидсберегающем действии. Так, ретроспективный анализ 154 историй болезней пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде назначался нефопам в качестве одного из компонентов анальгезии наряду с полусинтетическим наркотическим анальгетиком промедолом, дал возможность оценить анальгетическое действие препарата как компонента мультимодального обезболивания в первые сутки после оперативного вмешательства. Нефопам назначался внутримышечно по 20 мг трижды в сутки, при этом промедол назначался по требованию. Контрольную группу составили 160 больных, у которых для обезболивания использовался исключительно промедол, также назначавшийся по требованию.

Результаты исследования и их обсуждение

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования результатов лечения препаратом Акупан (нефопам) синдрома послеоперационной мышечной дрожи мы установили, что после восстановления сознания через 1 минуту проявления этого синдрома развились у 11,4 % больных, через 2 минуты — у 15,8 % больных, через 3 минуты — у 19,8 %, через 4 — у 20,9 %, через 5 минут — у 20,4 %, от 5 до 10 минут — у 11,7 % больных. В среднем срок развития признаков синдрома послеоперационной мышечной дрожи составил  $4,0 \pm 3,5$  мин.

Во всех случаях при применении нефопама синдром послеоперационной мышечной дрожи был ликвидирован. У подавляющего большинства (96,7 %) больных послеоперационная дрожь была купирована в течение 2 минут после введения препарата.

Данные относительно сроков ликвидации проявлений дрожи представлены в табл. 1.

Уменьшение боли оценивали после лечения дрожи по 100-балльной шкале, что позволило определить анальгетический эффект в процентном отношении: подавляющее большинство больных (89,9 %) отметили уменьшение боли более чем на половину и только 1,4 % больных жаловались, что боль уменьшилась менее чем на 40 %. Данные относительно уменьшения ощущения боли после введения нефопама представлены в табл. 2.

Введение нефопама у 37 больных (10,1 %) сопровождалось увеличением частоты сердечных сокращений

**Таблица 1. Сроки ликвидации проявлений синдрома послеоперационной мышечной дрожи**

Время, с	Абсолютное количество больных, n	Относительное количество больных, %
До 30	64	17,4
От 30 до 60	85	23,1
От 61 до 120	207	56,3
От 120 до 180	7	1,9
Более 180	5	1,2
Всего	368	100,0

**Таблица 2. Уменьшение ощущения боли по 100-балльной визуально-аналоговой шкале**

Уменьшение ощущения боли, баллы	Абсолютное количество больных, n	Относительное количество больных, %
Менее 40	5	1,4
От 41 до 50	32	8,7
От 51 до 60	102	27,7
От 60 до 70	120	32,6
От 70 до 80	94	25,5
Более 80	15	4,1
Всего	368	100,0

на 10 %, а у 18 (4,9 %) больных — на 20 % от исходного уровня. Такие изменения данного показателя гемодинамики не требовали коррекции. У 4 больных (1,1 %) после введения нефопама на фоне исходной тахикардии ЧСС увеличилась на 30 %, что требовало коррекции внутривенным титрованием  $\beta$ -блокаторов короткого действия или блокаторов кальциевых каналов. Через 5 минут после внутривенного введения нефопама у 28 больных (7,6 %) отмечалось повышение систолического артериального давления на 10 % от исходного уровня, а у 72 пациентов было зарегистрировано снижение артериального давления до нормальных величин. Мы считаем, что данный эффект возник вследствие устранения синдрома послеоперационной мышечной дрожи и благодаря анальгетическому действию нефопама. Во время введения нефопама также наблюдалось 12 случаев потливости больных (3,3 %), 8 пациентов (2,2 %) жаловались на тошноту, но рвота зарегистрирована лишь в четырех случаях, когда больные жаловались на тошноту (1,1 %). Покраснение кожных покровов отмечалось у 10 больных, что составило 2,7 % от общего числа. Все вышеупомянутые нежелательные явления возникали из-за антихолинергического действия нефопама и в большинстве случаев не требовали симптоматической терапии.

Данные касательно частоты возникновения нежелательных явлений на фоне введения нефопама представлены в табл. 3.

В ходе проведения рандомизированного исследования способности нефопама предупреждать мышечную дрожь мы не выявили групповых различий по тяжести состояния больных, их возрастным и половым признакам. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Объем оперативного вмешательства оценивался по внутренней шкале, которая принята в ГВМКЦ «ГВКГ»:

— 1 балл — небольшие операции на поверхности тела и органах брюшной полости (операции по поводу грыжи брюшной стенки, неосложненная аппендэктомия);

— 2 балла — операции средней степени тяжести, требующие расширенного вмешательства;

— 3 балла — большие оперативные вмешательства (радикальные операции на органах брюшной полости, грудной клетки, головном мозге, ампутации конечностей);

— 4 балла — операции на сердце, больших сосудах и другие вмешательства, которые проводились в особых условиях (гипотермия, гипотония).

В первой группе исследования только у одного больного мы зарегистрировали возникновение мышечной дрожи в раннем послеоперационном периоде (через 15 минут после окончания операции). Во второй группе невыраженная дрожь во время проведения инфузионной терапии перед выполнением спинальной анестезии отмечена у 3 больных, что было связано нами с недостаточно быстрым действием нефопама при внутримышечном методе введения препарата на фоне недостаточно удовлетворительного температурного режима в операционной и согревания инфузионных растворов. В третьей группе мышечная дрожь была зарегистрирована у 138 пациентов, что составило 43,39 %. Данные рандомизированного исследования представлены в табл. 5.

Данные наблюдений свидетельствуют о том, что различия между группами I и II, I и III статистически достоверны, а между группами I и II — недостоверны.

Все признаки мышечной дрожи были ликвидированы медленным внутривенным введением 20 мг нефопама, а в случаях, зарегистрированных в первой и второй группах исследования, терапевтический эффект был достигнут при введении лишь 10 мг нефопама.

**Таблица 3. Частота возникновения побочных явлений применения нефопама**

Побочное явление	Абсолютное количество случаев, n	Относительное количество случаев, %
Увеличение ЧСС на 10 %	37	10,1
Увеличение ЧСС на 20 %	18	4,9
Увеличение ЧСС на 30 %	4	1,1
Потливость	12	3,3
Тошнота	8	2,2
Кожная эритема	10	2,7
Рвота	4	1,1
Гипертензия	28	7,6

**Таблица 4. Клиническая характеристика больных, которым проводилась нейроаксиальная анестезия**

Показатели	Группы больных			
	I группа (n = 278)	II группа (n = 253)	III группа (n = 318)	P
Средний возраст, годы	64,1 ± 13,4	65,4 ± 17,2	64,9 ± 15,3	> 0,05
Состояние больных по шкале APACHE II, баллы	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,3	> 0,05
Пол: мужской/женский, %	69,1/30,9	70,4/29,6	71,7/28,3	> 0,05
Объем оперативного вмешательства, баллы	2,3 ± 0,1	2,20 ± 0,12	2,30 ± 0,14	> 0,05
Продолжительность оперативного вмешательства, мин	74 ± 13	81 ± 15	78 ± 13	> 0,05

**Таблица 5. Клиническая эффективность использования нефопама для предупреждения мышечной дрожи у больных, которые оперируются в условиях нейроаксиальной анестезии**

Группа	Количество больных в группе, n	Количество случаев мышечной дрожи, n	Относительное количество случаев мышечной дрожи, %	P
I	278	1	0,36	> 0,05
II	253	3	1,19	
III	318	138	43,39	< 0,05

**Таблица 6. Схемы анальгезии, которые использовались для борьбы с болевым синдромом у больных в раннем послеоперационном периоде**

Группа	Количество больных, n	Препарат	Среднее количество препарата из расчета на 1 больного в сутки, мг	p
I	154	Нефопам	59,20 ± 21,76	> 0,05
		Промедол	36,49 ± 7,65	
II	160	Промедол	57,125 ± 20,030	

В случае, когда мы включали нефопам в схемы мультимодальной анальгезии, различий в тяжести состояния больных, тендерных признаках и объеме оперативного вмешательства между группами также не было. При анализе полученных данных мы зафиксировали результаты и представили их в табл. 6.

Различия между группами статистически достоверны. Как мы видим из данных, приведенных выше, больной первой группы в раннем послеоперационном периоде нуждался для достаточной анальгезии в среднем в 59,20 ± 21,76 мг Акупана (нефопам) и 36,49 ± 7,65 мг промедола, в то время как больной второй группы — в 57,125 ± 20,030 мг промедола, т.е. на 20,6 мг больше, чем в первой группе исследования. Таким образом, включение анальгетика Акупан в схему мультимодальной анальгезии имеет довольно высокий, больше чем на треть, опиоидсберегающий эффект.

## Выводы

1. Акупан (нефопам) является высокоэффективным препаратом для лечения синдрома послеоперационной мышечной дрожи.

2. Нефопам показал высокую (96,7 %) эффективность для профилактики мышечной дрожи во время

проведения нейроаксиальной анестезии, как при внутривенном, так и при внутримышечном пути введения, в течение 2 минут после введения препарата.

3. Акупан — достаточно эффективный препарат для мультимодального послеоперационного обезболивания, имеющий довольно высокий опиоидсберегающий эффект.

## Список литературы

1. Piper S., Suttner S., Schmidt S. Nefopam and clonidine in the prevention of postanesthetic shivering // *Anaesthesia*. — 1999. — V. 54. — P. 695-699.
2. Bilotta F., Pietropaoli P., Sanita R. Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuroaxial anesthesia // *Reg. Anesth. Pain. Med.* — 2002. — V. 27. — P. 380-384.
3. DeWitte J., Sessler D. Perioperative shivering: physiology and pharmacology // *Anesthesiology*. — 2002. — V. 96. — P. 467-484.
4. Guirimand F., Dupont X., Bouhassira D. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (Rm) reflexes in humans // *Pain*. — 1999. — V. 80. — P. 399-404.
5. Tresnak-Rustad N., Wood M. In vitro biochemical effects of nefopam hydrochloride, a new analgesic agent // *Biochem. Pharmacol.* — 1981. — V. 30. — P. 2847-2850.
6. Fuller R., Snoddy H. Evaluation of nefopam as a monoamine uptake inhibitor in vivo in mice // *Neuropharmacology*. — 1993. — V. 32. — P. 995-999.

Получено 10.05.13 □

Мельник В.М., Ложкин В.В.

Головний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», клініка НМДІТАРтаД, м. Київ, Україна

### БАГАТОРІЧНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ НЕФОПАМУ В АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ГВМКЦ «ГОЛОВНИЙ ВІЙСЬКОВИЙ КЛІНІЧНИЙ ГОСПІТАЛЬ» МО УКРАЇНИ

**Резюме.** У статті наведені результати клінічного застосування та власні спостереження використання препарату Акупан (нефопам) в анестезіологічній та реаніматологічній практиці ВРІТ (для хірургічних хворих) ГВМКЦ «ГВКГ» Міністерства оборони України.

**Ключові слова:** Акупан (нефопам), післяопераційне м'язове тремтіння, тремтіння, мультимодальна анальгезія.

Melnik V.M., Lozhkin V.V.

Main Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Clinic of Emergency Medical Care, Intensive Care, Anesthesiology, Resuscitation and Diagnosis, Kyiv, Ukraine

### LONG-TERM EXPERIENCE OF USING NEFOPAM IN ANESTHETIC PRACTICE OF MAIN MILITARY MEDICAL CLINICAL CENTER «MAIN MILITARY CLINICAL HOSPITAL» OF MINISTRY OF DEFENSE OF UKRAINE

**Summary.** The article presents the results of clinical use and own observations while using Acupan (nefopam) in anesthetic and resuscitation practice in ICU (for surgical patients) in Main military medical clinical center «Main Military Clinical Hospital» of Ministry of Defense of Ukraine.

**Key words:** Acupan (nefopam), postoperative muscle tremor, trembling, multimodal analgesia.