

БАГАТОРІЧНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ НЕФОПАМУ В АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ГВМКЦ «ГВКГ» МО УКРАЇНИ

В.М.Мельник, В.В.Ложкін

**ГВМКЦ «ГВКГ»
Київ, Україна**

У статті наведений майже 10-річний досвід застосування нефопаму в анестезіологічній та реаніматологічній практиці ВРІТ (для хірургічних хворих) ГВМКЦ «ГВКГ» Міністерства оборони України.

Ключові слова: нефопам, післяопераційна м'язове тремтіння, мультимодальна аналгезія.

Вступ

Нефопам був розроблений на початку 70-х років як антидепресант та препарат для лікування спастичності. Деякий час потому були виявлені його аналгетичні властивості за рахунок зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну та дофаміну в гальмівних нисхідних бульбарно-спінальних антиноцицептивних шляхах, які беруть свій початок від нейронів ядер шва, ретикулярного гігантоклітинного ядра центральної сірої речовини. Це дозволило класифікувати його як неопіоїдний аналгетик центральної дії.

Проблема ненавмисної інтраопераційної гіпотермії та післяопераційного ознобу неодноразово обговорювалася в медичній літературі. Факторами ризику є: тривале хірургічне втручання, низька температура в операційній, об'ємна інфузія холодних розчинів і ін. Негативними наслідками цього термогенезу є збільшення метаболічних потреб організму, в т.ч. потреби міокарда в кисні, гіпоксемія, гіперпродукція CO₂, лактоацидоз, збільшення роботи серця.

Володіючи центральною холінолітичною активністю, нефопам може попереджувати виникнення М-холіноміметичних ефектів ін-

гібіторів холінестерази, які використовуються в процесі проведення декураризації в кінці операції та загальної анестезії з використанням міорелаксантів.

На цей момент не існує золотого стандарту профілактики та лікування синдрому післяопераційного м'язового тремтіння. Частіше за інші в європейській практиці використовують клонідин. Основними недоліками використання цього препарату є значний седативний ефект, гіпотензія та брадикардія, що суттєво обмежує його застосування після пробудження пацієнта. На порозі другого тисячоліття в клінічних дослідженнях було показано, що використання нефопаму дозволяє лікувати та попереджувати синдром післяопераційного м'язового тремтіння, знижує порогову температуру виникнення тремтіння майже на 1°C, при цьому не надає суттєвого впливу на пороги вазоконстрикції та потовиділення [1, 2]. Механізми впливу нефопаму на терморегуляцію мало вивчені. Аналгетичні властивості препарату, зумовлені гальмуванням зворотного синаптосомального захвату нейромедіаторів, також беруть участь й у терморегуляції. Короткострокова адаптивна модифікація відповіді організму на охолодження та зігрівання, можливо, зумовлена зміною балансу між модулятором серотоніном та норадреналіном [3].

Матеріали та методи дослідження

У 2004 р. нефопам був зареєстрований в Україні та почав використовуватись у Головному військово-медичному клінічному центрі «ГВКГ» Міністерства оборони України (ГВМКЦ «ГВКГ»). Спочатку ми використовували цей препарат виключно для боротьби із синдромом післяопераційного м'язового тремтіння, а згодом й у схемах мультимодальної анестезії та післяопераційної аналгезії.

За майже 10 років застосування нефопаму ми набули значного досвіду під час призначення його майже 9 тис. пацієнтів.

Для лікування синдрому післяопераційного м'язового тремтіння ми використовували нефопам у 368 хворих в дозі 20 мг внутрішньовенно повільно (протягом 1-2 хвилин), аби запобігти небажаним ефектам дії препарату — нудоті, тахікардії, блюванню. Середній вік пацієнтів склав $54 \pm 12,1$ року, серед них переважали чоловіки — 68,5%. Операції проводилися, як за планом, так й за невідкладними показаннями з приводу: гострого та хронічного холециститу, переломів кісток верхніх кінцівок, доброякісних та злоякісних пухлин матки та придатків, гострого апендициту, хірургічної патології

ЛОР-органів, злоякісних новоутворень товстої кишки, доброякісних та злоякісних новоутворень нирок тощо.

Усім хворим була проведена загальна багатокомпонентна анестезія з інтубацією трахеї та тотальною міоплегією.

У раньому післяопераційному періоді після введення нефопаму ми оцінювали вплив дії препарату на стан хворих за наступними показаннями: термін зникнення проявів м'язового тремтіння; зменшення відчуття болю за 100-бальною шкалою; гемодинамічні (ЧСС, АТ); пітливість; нудота; кожна еритема; блювота.

Під час проведення дослідження на здорових волонтерах були отримані дані, що характеризують механізм дії нефопаму на ноцицептивний флексорний (Rm) рефлекс [4]. Рефлекс Rm — це полісинаптичний спінальний рефлекс, який може бути визваний електричною стимуляцією чутливого нерва (наприклад, малогомілкового) та зареєстрованим з м'яза-згинателя тієї ж кінцівки. Поріг та амплітуда Rm — відповіді напряму, пов'язані з інтенсивністю болю, який був визваний електростимуляцією.

У зазначеному вище дослідженні нефопам значно пригнічував вираженість Rm-рефлексу, підвищуючи його поріг ($8,5 \pm 0,5$ мА вихідний, $11,5 \pm 0,9$ мА через 30, 60 і 90 хв. після ін'єкції 20 мг препарату). А також знижував інтенсивність больових відчуттів. Пригнічення Rm-рефлексу було максимальним через 30 хвилин після ін'єкції і зберігалось протягом 90 хвилин.

Отримані дані свідчать про значне обмеження передачі ноцицептивних сигналів на спінальному рівні, тобто центральних механізмів дії препарату. Вони, очевидно, обумовлені посиленням моноамінергічних функцій за рахунок придушення зворотного захоплення [5, 6].

Саме ці дослідження спонукали нас до використання нефопаму в схемах мультимодальної анестезії — комбінації цього препарату з місцевими анестетиками під час проведення спінальної (аксіальної) анестезії. Тим паче що підтримання інтраопераційного температурного гомеостазу представляє особливі труднощі у пацієнтів, які оперуються в умовах нейроаксіальної анестезії. Це обумовлено швидким перерозподілом тепла від центру до периферії за рахунок симпатичної блокади і зумовленою нею значною вазодилатацією. При цьому швидше досягається поріг виникнення м'язового тремтіння. Саме тому ми відмітили його виникнення не тільки в післяопераційному, а в інтраопераційному та навіть у доопераційному періоді після виконання нейроаксіальної блокади.

Ми провели рандомізоване дослідження з метою визначення ефективності використання нефопаму для попередження м'язового тремтіння під час проведення нейроаксіальної анестезії при операціях з приводу: грижі передньої черевної стінки та пахвинні, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, переломи нижніх кінцівок та видалення металокопункцій, ушкодження мінисків та зв'язок колінного суглоба, ускладнень діабетичного ураження нижніх кінцівок, протезування кульшового та колінного суглобів, літгазу нижньої третини сечоводу.

Хворі були рандомізовані в три групи методом пакетів. Хворим усіх груп проводилась премедикація за 30 хв. до транспортування в операційну внутрішньом'язово 20 мг 2% розчину промедолу та 10 мг 1% розчину дімедролу. Попередня інфузійна підтримка проводилась однаковими розчинами із розрахунку 10-15 мл/кг маси тіла. Пацієнти всіх груп оперувалися під спінальною анестезією 0,5% розчином бупівакаїну в дозах 10-20 мг. Рівень пункції субарахної дального простору — L₁-L₅.

Хворі 1 групи чисельністю 278 отримували нефопам у дозі 20 мг внутрішньовенно крапельно під час проведення попередньої інфузійної терапії перед виконанням спінальної анестезії. Хворі 2 групи чисельністю 253 отримували 20 мг нефопаму внутрішньом'язово у складі премедикації, а хворі 3 групи чисельністю 318 не отримували нефопам.

Як анестезіологів спочатку нас найбільше цікавила спроможність нефопаму ліквідувати досить швидко й надійно синдром післяопераційного м'язового тремтіння, але не варто було забувати, що нефопам — це, по-перше, анагетик центральної дії і це ставить його окремо від багатьох знеболюючих препаратів ненаркотичного походження. Більшість препаратів, які використовують для анагезії в післяопераційному періоді, відносяться до нестероїдних речовин з широким спектром негативних дій, найбільш суттєвим з яких є дія на органи шлунково-кишкового тракту. Тому ми включили нефопам у схеми мультимодальної анагезії та вирішили визначити опіоїдзберігаючу дію нефопаму. Ми ретроспективно дослідили випадки включення цього анагетика у схеми мультимодального знеболення в першу добу після оперативного втручання. Таким чином, проаналізували 154 історії хвороби хворих, яким у ранньому післяопераційному періоді призначався нефопам як один з компонентів анагезії поряд з полусинтетичним наркотичним анагетиком — промедолом.

Нефопам призначався внутрішньом'язово по 20 мг тричі на добу, при цьому промедол призначався за потреби. Контрольну групу в кількості 160 чоловік склали хворі, у яких для знеболення використовувався виключно промедол, який також призначався за потреби.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження щодо лікування нефопамом синдрому післяопераційного м'язового тремтіння ми встановили, що після відновлення свідомості в 11,4% хворих через 1 хвилину розвинулись прояви цього синдрому, через 2 хвилини у 15,8% хворих, через 3 хвилини — у 19,8%, через 4 хвилини — у 20,9%, через 5 хвилин — у 20,4%, від 5 до 10 хвилин — в 11,7% хворих. У середньому термін розвитку проявів синдрому післяопераційного м'язового тремтіння склав $4 \pm 3,5$ хвилини.

У всіх випадках за допомогою нефопаму синдром післяопераційного м'язового тремтіння був ліквідований. У переважної більшості (96,7%) хворих тремтіння було ліквідоване протягом 2 хвилин після введення препарату.

Дані щодо термінів ліквідації проявів тремтіння наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Терміни ліквідації проявів синдрому післяопераційного м'язового тремтіння

Час, с.	Абсолютна кількість хворих, n	Відносна кількість хворих, %
До 30	64	17,4
Від 30 до 60	85	23,1
Від 61 до 120	207	56,3
Від 120 до 180	7	1,9
Більше 180	5	1,2
Усього	368	100,0

Зменшення відчуття болю оцінювали після лікування тремтіння за 100-бальною шкалою, що дозволило визначити аналгетичний ефект у відсотковому відношенні: переважна більшість хворих (89,9%) відзначили зменшення відчуття болю більш ніж на половину, і тільки 1,4% хворих скаржилися, що біль втамувався менш ніж 40%. Дані щодо зменшення відчуття болю після введення нефопаму наведені в табл. 2.

**Зменшення відчуття болю за 100-бальною
візуально-аналоговою шкалою**

Зменшення відчуття болю, бал	Абсолютна кількість хворих, n	Відносна кількість хворих, %
Менше 40	5	1,4
Від 41 до 50	32	8,7
Від 51 до 60	102	27,7
Від 60 до 70	120	32,6
Від 70 до 80	94	25,5
Більше 80	15	4,1
Усього	368	100,0

Введення нефопаму у 37 (10,1%) хворих супроводжувалось збільшенням частоти серцевих скорочень на 10%, а у 18 (4,9%) хворих — на 20% від вихідного рівня. Такі зміни цього показника гемодинаміки не вимагали корекції. У 4 хворих (1,1%) після введення нефопаму на фоні вихідної тахікардії ЧСС збільшилась на 30%, що потребувало корекції внутрішньовенним титруванням b блокаторів короткої дії або блокаторів Са каналів. Через 5 хвилин після внутрішньовенного введення нефопаму у 28 (7,6%) хворих відмічалось підвищення систолічного артеріального тиску на 10% від вихідного рівня, а у 72 пацієнтів зареєстроване зниження АТ до нормальних показників. Ми вважаємо, що це відбулось за рахунок усунення СПОМД й аналгетичного ефекту нефопаму. Під час введення нефопаму також спостерігалось 12 (3,3%) випадків пітливості хворих, 8 (2,2%) пацієнтів скаржилися на нудоту, але блювання зареєстровано лише у половині випадків, коли хворі скаржилися на нудоту — 4 (1,1%). Почервоніння шкірних покривів відмічалось у 10 хворих, що складало 2,7% від загалу. Усі вищезгадані небажані явища виникали за рахунок антихолінергічної властивості дії нефопаму та в більшості випадків не потребували симптоматичної терапії.

Дані щодо частоти виникнення небажаних явищ на фоні введення нефопаму наведені в табл. 3

Під час проведення рандомізованого дослідження щодо можливості нефопаму попереджувати м'язове тремтіння ми не виявили між групами відмінності за тяжкістю стану хворих, їх віковими та статевими параметрами. Дані наведені в табл. 4.

Частота виникнення побічних явищ застосування нефопаму

Побічне явище	Абсолютна кількість випадків, n	Відносна кількість випадків, %
Збільшення ЧСС на 10%	37	10,1
Збільшення ЧСС на 20%	18	4,9
Збільшення ЧСС на 30%	4	1,1
Пітливість	12	3,3
Нудота	8	2,2
Шкірна еритема	10	2,7
Блювання	4	1,1
Гіпертензія	28	7,6

Таблиця 4

Клінічна характеристика хворих, яким проводилась нейроаксіальна анестезія

Показники	Групи хворих			
	1 група (n=278)	2 група (n=253)	3 група (n=318)	P
Середній вік, років	64,1±13,4	65,4±17,2	64,9±15,3	>0,05
Стан хворих за шкалою АРАСНЕ-II, бал	4,5±0,3	4,3±0,4	4,3±0,3	>0,05
Стать чоловіча/жіноча, %	69,1/30,9	70,4/29,6	71,7/28,3	>0,05
Обсяг оперативного втручання, бал	2,3±0,1	2,2±0,12	2,3±0,14	>0,05
Тривалість оперативного втручання, хв.	74±13	81±15	78±13	>0,05

Обсяг оперативного втручання оцінювався за внутрішньою шкалою, яка прийнята у ГВМКЦ «ГВКГ»:

1 бал — невеликі операції на поверхні тіла та органах черевної порожнини (килорозтин, неускладнена апендектомія);

2 бали — операції середньої тяжкості, які потребують розширеного втручання;

3 бали — великі оперативні втручання (радикальні операції на органах черевної порожнини, грудної клітини, головного мозку, поширені ампутації кінцівок);

4 бали — операції на серці, великих судинах та інші втручання, які проводилися в особливих умовах (штучний кровообіг, гіпотермія, гіпотонія).

У 1 групі дослідження лише в одного хворого ми зареєстрували виникнення м'язового тремтіння в ранньому післяопераційному періоді (через 15 хв. після закінчення операції). У 2 групі виявилось 3 хворих, у яких було зафіксовано невиражене тремтіння під час проведення інфузійної терапії перед виконанням спінальної анестезії, що ми пов'язали з недостатньо швидкою дією нефопаму при внутрішньом'язовому методі введення препарату на фоні недостатньо задовільного температурного режиму в операційній та зігрівання інфузійних розчинів. У 3 групі у 138 пацієнтів було зареєстровано м'язове тремтіння, що склало 43,39% від загалу. Дані щодо рандомізованого дослідження наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Клінічна ефективність використання нефопаму для попередження м'язового тремтіння у хворих, які оперуються в умовах нейроаксіальної анестезії

Група	Кількість хворих у групі, n	Кількість випадків м'язового тремтіння, n	Відносна кількість випадків м'язового тремтіння, %	P
1	278	1	0,36	>0,05
2	253	3	1,19	
3	318	138	43,39	<0,05

При статистичному аналізі відмінності між 1 та 2, 1 та 3 групами статистично достовірні. Між 1 та 2 групами — недостовірні.

Усі прояви м'язового тремтіння було ліквідовано повільним внутрішньовенним введенням 20 мг нефопаму, а у випадках, зареєстрованих у 1 та 2 групах дослідження, терапевтичного ефекту було досягнуто при введенні лише 10 мг нефопаму.

Таблиця 6

Схеми анальгезії, які використовувались для боротьби з больовим синдромом у хворих у ранньому післяопераційному періоді

Група	Кількість хворих, n	Препарат	Середня кількість препарату із розрахунку на одного хворого за добу, мг	p
1	154	нефопам	59,2±21,76	>0,05
		промедол	36,49±7,65	
2	160	промедол	57,125±20,03	

У випадку, коли ми включали нефопам у схеми мультимодальної аналгезії, відмінностей за тяжкістю стану хворих, їх віковими, статевими параметрами та об'ємом оперативного втручання між групами також не було. При аналізі отриманих даних ми занесли результати в табл. 6.

Відмінності між групами статистично достовірні.

Як ми бачимо з даних, наведених вище, в 1 групі хворий у ранньому післяопераційному періоді потребував для достатньої аналгезії в середньому $59,2 \pm 21,76$ мг нефопаму та $36,49 \pm 7,65$ мг промедолу, а у той час хворий 2 групи дослідження потребував $57,125 \pm 20,03$ мг промедолу, тобто на 20,6 мг більше, ніж у 1 групі дослідження. Таким чином, включення нефопаму в схему мультимодальної аналгезії має досить високий, більше ніж на третину, опіоїдзберігаючий ефект.

Висновки

1. Нефопам є високоефективним препаратом для лікування синдрому післяопераційної м'язового тремтіння.

2. Нефопам виявив високу ефективність для профілактики м'язового тремтіння під час проведення нейроаксіальної анестезії як при внутрішньовенному, так й при внутрішньом'язовому шляху введення.

3. Нефопам є достатньо ефективним препаратом для мультимодального післяопераційного знеболення та має досить високий опіоїдзберігаючий ефект.

Література

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

В.М.Мельник, В.В.Ложкин. Многолетний опыт применения нефопама в анестезиологической практике ГВМКЦ «ГВКГ» МО Украины. Киев, Украина.

Ключевые слова: нефопам, послеоперационная мышечная дрожь, озноб, мультимодальная аналгезия.

В статье представлен почти 10-летний опыт применения нефопама в анестезиологической и реаниматологической практике ОРИТ (для хирургических больных) ГВМКЦ «ГВКГ» Министерства обороны Украины.

V.M.Melnyk, V.V.Lojskin. Many years of experience with nefopam in anesthetic practice MMMCC «MMCH» Ministry of Defense of Ukraine. Kyiv, Ukraine.

Key words: Nefopam, postoperative muscle tremors, shaking, multimodal analgesia.

The article presents an almost 10 — year experience of nefopam in anesthesia and resuscitation practice ICU (for surgical patients) Main Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital» Ministry of Defense of Ukraine.