

# Нефопам как средство профилактики острой опиоидной толерантности и лечения послеоперационного болевого синдрома в онкохирургии

В. Э. Хороненко, В. В. Петрова, И. И. Стенина

ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва

## The use of nefopam for prophylaxis of acute opioid tolerance and postoperative pain management in cancer surgery

V. E. Khoronenko, V. V. Petrova, I. I. Stenina

FSBI "Hertzen Moscow Scientific Research Oncologic Institute of MNH of RF", 125284, Moscow

Исследованы эффективность и безопасность применения неопиоидного анальгетика центрального действия нефопама (Акупан) в составе мультимодальной анестезии и послеоперационного обезболивания при радикальных онкохирургических операциях на органах брюшной полости и малого таза. Препарат показал высокую эффективность в профилактике опиоидиндуцированной гипералгезии и лечении синдрома послеоперационной мышечной дрожи. Использование нефопама как компонента послеоперационной анальгезии позволило существенно снизить потребность в опиоидном анальгетике, позволяя достичь полноценного обезболивания и избежать депрессии ЦНС и дыхания. Побочных атропиноподобных эффектов препарата в применяемой дозе ни в одном наблюдении выявлено не было. *Ключевые слова:* онкохирургия, послеоперационная боль, превентивная анальгезия, нефопам.

The study was conducted in order to investigate effectiveness and safety of using of non-opioid central-acting analgesic Nefopam (Acupan) as a component of multimodal anesthesia and postoperative analgesia in major oncologic abdominal and small pelvis surgery. The medication showed its high effectiveness for prophylaxis of opioid-induced hyperalgesia and for treatment of postoperative shivering. The using of nefopam as a component of postoperative analgesia allowed decreasing the opioid analgesic consumption significantly and enabled to achieve complete pain relief and to escape CNS and respiratory depression. No atropine-like side effects of the applied dose of medication were registered in monitored patients. *Key words:* oncologic surgery, postoperative pain, preventive analgesia, nefopam.

Достижения анестезиологии и интенсивной терапии в последние годы позволили существенно снизить риск расширенных и комбинированных онкологических операций и успешно осуществлять хирургическое лечение пациентов с низкими функциональными резервами. Основные требования, предъявляемые сегодня к анестезиологическому сопровождению операций, – это безопасность и комфортность, поэтому важным этапом является посленаркозное пробуждение больного, нередко сопровождаемое послеоперационной тошнотой, рвотой, гипералгезией и дрожью [1–3].

Послеоперационная гипералгезия может возникнуть не только как следствие хирургического вмешательства (ноцицептивно-индуцированная гипералгезия), но и как эффект использования наркотических анальгетиков – опиоид-индуцированная гипералгезия [2, 3]. Клинически это состояние выражается в резком обострении болевой чувствительности, появлении психомоторного возбуждения, развитии эндокринных и гипердинамических реакций со стороны кровообращения.

В повседневной работе этим явлениям не всегда придается значение, однако подобные состояния могут осложнять обезболивание в послеоперационном периоде и приводить к самым нежелательным последствиям у ослабленных онкологических пациентов, а также больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, число которых в онкохирургической практике год от года растет.

Механизмы опиоид-индуцированной гипералгезии в настоящее время активно изучаются. Известно, что в основе ее лежит развитие толерантности, т.е. потери чувствительности к опиоидному анальгетику вследствие активации проноцицептивных систем. Фактически происходит срыв анестезиологической защиты, что требует применения препаратов другого класса для снижения сенсibilизации и терапии боли [2–4].

В настоящее время установлено, что повреждение тканей и опиоидная терапия запускают нейротрансмиттерные механизмы гипералгезии, индуцируемой усилением тока ионов  $Ca^{++}$  внутрь нейронов, активизацией протеинкиназы C (PKC)

и связанной с этим непрямо́й активации NMDA-рецепторов [2, 3], которой многими исследователями отводится ведущая роль в развитии опиоидной толерантности.

В этой связи в последние годы существенно возрос интерес к антагонистам NMDA-рецепторов, в частности, к неопиоидному анальгетику центрального действия нефопаму (Акупан, Biocodex, Франция), включение которого в схему послеоперационного обезболивания в комбинации с опиоидным анальгетиком может уменьшить дозу последнего без потери качества анальгезии и избежать опиоид-опосредованного побочного действия [4–7].

Анальгетические свойства нефопама основываются на подавлении обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, усилении нисходящих тормозных серотонинергических и норадренергических эффектов. Нефопам влияет также на глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов [4, 5, 8].

Последние исследования показали, что использование нефопама позволяет предотвратить развитие послеоперационной мышечной дрожи, связанной с гипотермией после общей анестезии, и в этом качестве существенно превосходит различные комбинации препаратов, применяемых с этой целью [1, 4, 7].

Кроме этого, многие исследователи считают, что нефопам в индивидуальных дозах безопасен для обезбоживания пожилых пациентов и пациентов в различных критических состояниях [9–11]. Эффективен и безопасен препарат как для послеоперационного обезбоживания кардиохирургических больных, так и для пациентов ортопедического и акушерско-гинекологического профиля [12–15].

Обезболивание наряду с инфузионной терапией, профилактикой венозных тромбозов и инфекционных осложнений является важной частью хирургического лечения, во многом определяющей не только его непосредственные результаты, но и качество жизни оперированных пациентов в последующем. Поэтому целью нашего исследования стала разработка новых подходов

к эффективному обезболиванию больших по объему и травматичных онкохирургических вмешательств и обеспечению безопасности и комфорта послеоперационного периода.

## Материал и методы

Клиническое исследование выполнено у 250 больных в возрасте от 40 до 71 года (средний возраст  $56,7 \pm 10,2$ , мужчин – 150, женщин – 100), перенесших радикальные операции по поводу новообразований брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (табл. 1).

По категории физического статуса с учетом основного и сопутствующих заболеваний кардиореспираторной системы большинство пациентов относились к классу 2–3 ASA. Масса тела исследуемых варьировала от 57 до 98 кг, составляя в среднем  $74,2 \pm 13,4$  кг.

Анестезиологическое обеспечение хирургических вмешательств осуществлялось по принятой в институте методике, основанной на принципе мультимодальности [2, 16]. Накануне и в день операции все пациенты получали препараты бензодиазепинового ряда: холинолитик атропин, нестероидные или стероидные анальгетики (лорноксикам 8 мг или дексаметазон 8 мг внутримышечно). Использовали сочетанную анестезию на основе ингаляционного анестетика севофлурана (Севоран, Abbott, США) в сочетании с внутривенным введением опиоидного анальгетика фентанила и эпидуральным введением ропивакаина гидрохлорида (Наропин, Astra Zeneca, Великобритания). Средние общие дозы препаратов приведены в табл. 2.

Уровни пункции эпидурального пространства выбирали в зависимости от зоны оперативного вмешательства: при гастрэктомии, в том числе расширенной, абдоминальным доступом с лимфодиссекцией D2 – Th<sub>VIII</sub>–Th<sub>IX</sub>, при радикальных операциях по поводу колоректального рака – Th<sub>XI</sub>–L<sub>I</sub>, при цистпростатвезикулэктомии с тонкокишечной пластикой – Th<sub>XI</sub>–L<sub>II</sub> с проведением катетера на 3–4 см в краниальном направлении. Непрерывную эпидуральную инфузию анестетика

Таблица 1. Распределение больных по виду оперативного вмешательства

Название операции	Количество больных
Чрезбрюшинная гастрэктомия с расширенной лимфаденэктомией	119
Цистпростатвезикулэктомия с пластикой мочевого резервуара сегментом тонкой кишки	24
Удаление неорганической забрюшинной опухоли	31
Эвисцерация малого таза	25
Резекция толстой кишки	51
<i>Итого</i>	250

Таблица 2. Схема мультимодальной сочетанной внутривенной и эпидуральной анестезии/анальгезии

Препараты	Средние дозы препаратов на этапах исследования			
	Премедикация	Индукция	Основной этап	Пробуждение
Мидазолам	–	0,1 мг/кг	0,03±0,01 мг/кг×ч	–
Кетамин	–	0,7 мг/кг	0,38±0,1 мг/кг×ч	–
Фентанил	–	0,003 мг/кг	0,001±0,00008 мг/кг×ч	–
Апротинин	–	–	50000 АТрЕ	–
Ропивакаина гидрохлорид	–	15–25 мг	0,29±0,1 мг/кг×ч	–
Севофлуран	–	–	0,5–1 об%	–
Нефопам	–	–	–	20 мг в/м за 30 мин до окончания операции
Лорноксикам*	8 мг в составе премедикации	–	–	–
Парацетамол	–	–	–	1 г в/в за 60 мин до окончания операции
Дексаметазон*	8 мг в составе премедикации	–	–	–

\* Используется один из препаратов (лорноксикам или дексаметазон).

осуществляли с помощью шприцевой помпы из расчета 50 мг/10 мл со скоростью 5–10 мл/ч (25–50 мг/ч). Обычная доза наропина при операциях длительностью до 3 ч не превышала 75 мг; при более длительных операциях продолжали инфузию анестетика со скоростью 25 мг/ч.

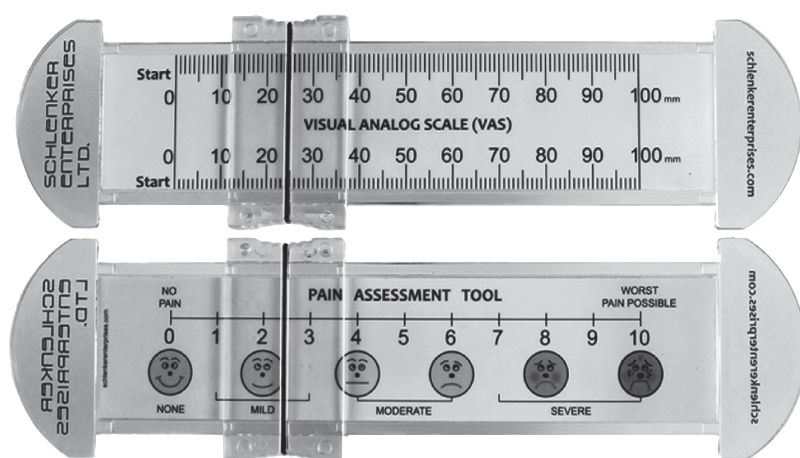
Новым элементом периоперационной анестезиологической защиты в данном исследовании было использование неопиоидного анальгетика центрального действия нефопама. Первое введение нефопама в дозе 20 мг осуществляли внутримышечно за 30 мин до окончания операции. Далее препарат вводили планово в течение 3 сут

после операции по 20 мг 4 раза в сут. Параллельно проводилась послеоперационная анальгезия 0,2% раствором наропина в виде постоянной инфузии со скоростью 4–8 мл/ч и внутримышечное введение лорноксикама 16 мг/сут или парацетамола 3 г/сут. На этом фоне опиоидный анальгетик триперидин (Промедол, Россия) в дозе 20 мг вводили по требованию, при наличии у больного жалоб на боль, превышающую 3–4 балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (см. рис.). Схема послеоперационного обезболивания и общие средние дозы препаратов приведены в табл. 3.

Таблица 3. Схема сочетанной мультимодальной послеоперационной анальгезии

Препарат	Суточные дозы
Нефопам	80 мг (20 мг × 4 раза) в/м
Лорноксикам	16 мг (8 мг × 2 раза) в/м
Парацетамол	3 г (1 г × 3 раза) в/в
Ропивакаина гидрохлорид	150–200 мг эпидуральная инфузия
Тримеперидин	20–40 мг п/к (по требованию)

Визуально-аналоговая шкала



**Примечание:**

- 0 – отсутствие боли,
- 1–3 балла – слабая боль,
- 3–6 – умеренная боль,
- 6–8 – сильная боль,
- 9–10 – максимально возможная боль.

## Результаты и обсуждение

В процессе проведения общей анестезии осложнений не отмечено. По окончании операции все больные, вошедшие в исследование, просыпались и были экстубированы на операционном столе при отсутствии жалоб на боль, признаков психомоторного возбуждения, мышечной дрожи и гипердинамических сердечно-сосудистых реакций. В послеоперационном периоде проводили комплексное послеоперационное обезболивание пациентов (см. табл. 3). Болевые ощущения фиксировали согласно опросу по ВАШ (см. рис.). Наркотический анальгетик тримеперидин (20 мг п/к) применяли, если болевые ощущения у пациента превышали 3–4 балла.

Анализ результатов послеоперационного обезболивания в отделении интенсивной терапии показал, что на фоне применения нефопама 25% больных не нуждались в дополнительном введении опиоидного анальгетика, что свидетельствует о высокой анальгетической способности препарата и в целом совпадает с данными мирового опыта [1, 2, 4, 13]. В 75% наблюдений в первые 2 сут требовалось введение тримеперидина в дозе от 20 до 40 мг. В 1-е сут средняя доза опиоида составила  $29,3 \pm 11,2$  мг. Ко 2-м сут доза опиоида существенно снизилась и составила  $18,9 \pm 12,4$  мг. На 3-и сут после операции в дополнительном введении опиоида нуждалось лишь 80 пациентов из 250 (31%). Доза вводимого опиоидного анальгетика была ниже, чем в 1-е сут послеоперационного периода –  $27,5 \pm 12,4$  мг. На 4-е сут потребность в наркотическом анальгетике ни один из исследуемых пациентов не отметил.

При анализе болевых ощущений по ВАШ использование описываемой схемы обезболивания позволило достичь отличного и хорошего результата (1–2 балла) у 60% пациентов. Низкая потребность в дотации опиоидного анальгетика позволила минимизировать седативный эффект. Атропиноподобные побочные реакции, присущие нефопаму, в наших наблюдениях полностью отсутствовали. У 40% пациентов эффект обезболивания оценен как хороший и удовлетворительный (3–4 балла по ВАШ). Этой части больных требовалось введение минимальных доз опиоидного анальгетика: 20 мг тримеперидина 1–2 раза в сут, что не привело к развитию побочных эффектов, свойственных истинным агонистам  $\mu$ -рецепторов. Эффект обезболивания после однократного введения нефопама внутримышечно в дозе 20 мг составил в среднем  $4 \pm 0,2$  ч.

На фоне хорошего качества послеоперационного обезболивания пациенты были спокойны, адекватны, выполняли рекомендуемые движения, дыхательную гимнастику, откашливание. Показатели кровообращения, газообмена, метаболического

компонента КОС оставались в пределах физиологических границ и достоверно не отличались от исходных. Динамика лабораторных показателей указывала на отсутствие послеоперационной гипергликемии, азотемии, гипербилирубинемии и тромбоцитопении, отмечалось умеренное снижение гемоглобина. Перевод в профильное отделение осуществляли на 3-и сут. Побочных эффектов, связанных с введением нефопама, не наблюдали.

## Заключение

В проведенном исследовании получены положительные результаты применения нефопама в системе периоперационной анестезиологической защиты. Внутримышечное введение нефопама за 30 мин до окончания операции оптимизирует этап выхода больного из состояния общей анестезии, предотвращает развитие острой опиоидной толерантности, озноб и мышечную дрожь, связанные с прекращением внутривенного введения опиоидного анальгетика и гипотермией. Мультиmodalный подход к послеоперационному обезболиванию, основанный на применении комплекса препаратов разного механизма действия позволяет полноценно и безопасно обезболить пациентов после обширных и травматичных онкологических операций при минимальном расходе опиоидных анальгетиков.

## Литература

1. Климчук Л. В. Опыт применения акупана для профилактики послеоперационной дрожи после хирургических вмешательств в онкологии. Медицина неотложных состояний. 2013; 2 (49): 85–88.
2. Осипова Н. А., Петрова В. В. Боль в хирургии. Средства и способы защиты. М., МИА. 2013. 446 с.
3. Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia in human pain models. Pain Practice. 2007; 7 (1): 6–7.
4. Овечкин А. М. Роль и место нефопама (акупана) в схемах мультиmodalной послеоперационной анальгезии (обзор литературы). Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2011; 5 (4): 5–12.
5. Анестезиологическая защита пациента при обширных онкологических операциях. Медицинская технология. М.; 2010. 21 с.
6. Еременко А. А., Сорокина Л. С., Павлов М. В. Комбинация кетопрофена и нефопама для обеспечения послеоперационного обезболивания с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных. Анестезиол. и реаниматол. 2013; (5): 11–15.
7. Richebe P, Picard W, Rivat C, Jelacic S. et al Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. J. Cardiothorac Vasc Anesth. 2013; (3): 427–435.
8. Delage N, Maaliki H, Beloenil H. et al. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. Anesthesiology. 2005; 102 (6): 1211–1216.
9. Chanques G, Sebbane M, Constantin J. M. et al. Analgesic efficacy and hemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. Br. J. Anaesth. 2011; 106 (3): 336–343.

10. Falzone E., Hoffmann C., Keita H. Postoperative analgesia in elderly patients. *Drugs Aqinq.* 2013; 30 (20): 81–90.
11. Mimos O., Chauvet S., Gregorie N. Nefopam pharmacokinetics in patient with end-stage renal disease. *Anest. Analg.* 2010; 111: 1146–1153.
12. Полушин Ю. С., Вартанова И. В., Беженарь В. Ф. и др. Оценка эффективности сочетанного применения нефопама гидрохлорида и кетопрофена в лечении послеоперационного болевого синдрома у больных эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012; LXI (6): 48–53.
13. Тимербаев В. Х., Смирнова О. В., Генов П. Г. Проблема обезболивания женщин после операции экстирпации матки. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2013; (6): 061–071.
14. Aveline C., Roux A. L., Hetet H. L., Gautier J. F. et al Pain and recovery after total knee arthroplasty: a twelve months follow-up after a prospective randomized study evaluating nefopam and ketamine for early rehabilitation. *Clinical J of Pain.* 2013; 4: 22–26.
15. Evans M. S., Lysakowski C., Tramer M. R. Nefopam for the Prevent of Postoperative pain: Quantitative Systematic Review. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101 (5): 610–617.
16. Андриященко В. П., Маглеванный В. А., Куновский В. В. Принципиально новый подход к купированию острого болевого синдрома (обзор литературы). *Медицина неотложных состояний.* 2013; 2 (49): 9–12.

### References

1. Klimchuk L. V. Experience of acupan application for prophylaxis postoperative shivering after surgery in oncology. *Meditsina neotlozhnyh sostoyaniy.* 2013; 2(49): 85–88 (In Russian).
2. Osipova N. A., Petrova V. V. Pain in surgery. Means and ways of protection [Bol' v khirurgii. Sredstva i sposoby zashchity.]. Moscow: MIA; 2013 (In Russian).
3. Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia in human pain models. *Pain Practice.* 2007; 7(1): 6–7.
4. Ovechkin A. M. The role and place of nefopam (acupan) in multimodal postoperative analgesia (literature review). *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli.* 2011; (5); 4: 5–12 (In Russian).
5. Anesthesiological protection of patient during major oncologic surgery: (medical technology) [Anesteziologicheskaya zashchita patsienta pri obshirnyh onkologicheskikh operatsiyah: (meditsinskaya tekhnologiya)]. Moscow: MNIOI; 2010 (In Russian).
6. Eremenko A. A., Sorokina L. S., Pavlov M. B. Ketoprofen and nefopam combination for providing postoperative analgesia with minimal consumption of opioid analgesics in cardiac surgical patients. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2013; 5: 11–15 (In Russian).
7. Richebe P., Picard W., Rivat C., Jelacic S. et al Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; (3): 427–435.
8. Delage N., Maaliki H., Beloenil H. et al. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology.* 2005; 102(6): 1211–1216.
9. Chanques G., Sebbane M., Constantin J. M. et al. Analgesic efficacy and hemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106 (3): 336–343.
10. Falzone E., Hoffmann C., Keita H. Postoperative analgesia in elderly patients. *Drugs Aqinq.* 2013; 30(20): 81–90.
11. Mimos O., Chauvet S., Gregorie N. Nefopam pharmacokinetics in patient with end-stage renal disease. *Anest. Analg.* 2010; 111: 1146–1153.
12. Polushin Yu. S., Vartanova I. V., Bezhenar' V. B. et al. Assessing of effectiveness of combined application of nefopam hydrochloride and ketoprofen for postoperative pain management in endometriosis patients. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2012; LXI (6): 48–53 (In Russian).
13. Timerbaev V. H., Smirnova O. V., Genov P. G. Problem of pain relief in women after uterus extirpation. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2013; 6: 61–71 (In Russian).
14. Aveline C., Roux A. L., Hetet H. L., Gautier J. F. et al Pain and recovery after total knee arthroplasty: a twelve months follow-up after a prospective randomized study evaluating nefopam and ketamine for early rehabilitation. *Clinical J of Pain.* 2013; 4: 22–26.
15. Evans M. S., Lysakowski C., Tramer M. R. Nefopam for the Prevent of Postoperative pain: Quantitative Systematic Review. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101(5): 610–617.
16. Andryuchshenko V. P., Maglevannyi V. A., Kunovskiy V. V. A fundamentally new approach to relief of acute pain syndrome (literature review). *Meditsina neotlozhnyh sostoyaniy.* 2013; 5: 9–12 (In Russian).