

УДК 616.711-025.56

АНДРЮЩЕНКО В.П., МАГЛЕВАНЫЙ В.А., КУНОВСКИЙ В.В.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

АКУПАН[®]: ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВЫЙ ПОДХОД К КУПИРОВАНИЮ ОСТРОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА (Обзор литературы)

Резюме. В последние годы существенно возрос интерес к проблеме послеоперационной боли и методам борьбы с ней, что обусловлено появлением современных эффективных методов анальгезии и осознанием роли адекватного обезболивания в послеоперационной реабилитации пациентов, особенно высоких степеней риска. В обзоре литературы с использованием специализированных медицинских и общих поисковых систем Интернета обобщена информация по клиническому применению ненаркотического анальгетика Акупан[®] (нефопам) с анализом и интерпретацией полученных данных.

Ключевые слова: боль, обезболивание, Акупан[®].

Сами по себе болевые ощущения представляют только видимую часть айсберга, являясь первопричиной развития патологического послеоперационного синдрома. Острая боль повышает ригидность мышц грудной клетки и передней брюшной стенки, что ведет к снижению дыхательного объема, жизненной емкости легких, функциональной остаточной емкости и альвеолярной вентилиации.

Боль сопровождается гиперактивностью симпатической нервной системы, что клинически проявляется тахикардией, гипертензией и повышением периферического сосудистого сопротивления. Помимо этого, симпатическая активация вызывает послеоперационную гиперкоагуляцию и, следовательно, повышает риск тромбообразования. На этом фоне у пациентов высокого риска, особенно страдающих недостаточностью коронарного кровообращения, высока вероятность резкого увеличения потребности миокарда в кислороде с развитием острого инфаркта миокарда (Breivik, 1995). По мере развития ишемии дальнейшее повышение ЧСС и АД увеличивает потребность в кислороде и расширяет зону ишемии.

В 1990 г. в Великобритании было проведено масштабное мультицентровое исследование состояния послеоперационного обезболивания, результаты которого оказались катастрофическими, поскольку адекватность анальгезии, по субъективным оценкам пациентов, не превышала 50 % (Owen et al., 1990). На основании этих данных в Европе начался бум исследований, посвященных изучению механизмов послеоперационной боли, разработке новых методик анальгезии, оптимизации организационных подходов к ведению больных в послеоперационном периоде, поиску новых эффективных анальгетиков [3, 6, 7].

Абдоминальная боль — наиболее частый симптом при заболеваниях органов пищеварения: по

частоте занимает первое место среди других синдромов и симптомов. Она далеко не всегда приводит к сокращению продолжительности жизни, но всегда снижает ее качество, даже при слабой интенсивности [3, 5–7].

Причины возникновения абдоминальной боли подразделяются на интраабдоминальные и экстраабдоминальные [3, 5, 8].

К интраабдоминальным причинам относятся: перитонит (первичный и вторичный), периодическая болезнь, воспалительные заболевания органов брюшной полости (аппендицит, холецистит, язвенная болезнь, панкреатит и др.) и малого таза (цистит, аднексит и пр.), обструкция полого органа (интестинальная, билиарная, урогенитальная) и ишемия органов брюшной полости, а также синдром раздраженного кишечника, истерия, наркотическая абстиненция и т.д.

Экстраабдоминальные причины абдоминальной боли включают заболевания органов грудной полости (тромбоэмболия легочной артерии, пневмоторакс, плеврит, заболевания пищевода), полиневриты, заболевания позвоночника, метаболические нарушения (сахарный диабет, уремия, порфирия и пр.), воздействия токсинов (укусы насекомых, отравления ядами).

Абдоминально-болевой синдром является доминирующим практически при всех острых и хронических заболеваниях пищеварительной системы, как органических (скользящая хиатальная грыжа, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, холецистит, холангит, желчнокаменная болезнь, панкре-

© Андриющенко В.П., Маглеваый В.А.,
Куновский В.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

атит), так и функциональных (спазмы пищевода, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди) [1, 2, 4, 8].

В последние годы существенно возрос интерес к проблеме послеоперационной боли и методам борьбы с ней, что обусловлено появлением современных эффективных методов анальгезии и осознанием роли адекватного обезболивания в послеоперационной реабилитации пациентов, особенно высоких степеней риска. Наличие на фармацевтическом рынке большого количества медикаментозных препаратов, позволяющих в той или иной степени купировать болевой синдром, доказывает особую актуальность проблемы адекватного обезболивания. Среди множества этих препаратов мы обращаем внимание на принципиально новый подход к проблеме купирования боли, а именно использование с этой целью оригинального препарата Акупан® производства Biocodex, Франция.

Акупан® — международное название нефопам (3,4,5,6-тетрагидро-5-метил-1-фенил-1Н-2,5-бензоксазона гидрохлорид) — ненаркотический анальгетик, структурно непохожий на другие анальгетики, является циклическим аналогом антигистамина и близок по своей химической структуре к антимускарину [9]. По данным литературы, препарат используется в клинической практике с середины 1970-х годов [10]. Первично нефопам использовался как антидепрессант и миорелаксант [11].

Анальгетическое свойство нефопама было отмечено позже, в то время как механизм его действия остается окончательно не выясненным. Так, экспериментальные исследования, в которых нефопам вводили интраперитонеально, интракраниально и интраспинально, доказали, что ингибирующее влияние серотонина, норадреналина и дофамина на уровне синапсов является сходным с действием ненаркотических анальгетиков [12]. Сегодня этот препарат широко применяется в различных клиниках многих стран мира для лечения острой и хронической боли.

На фармацевтическом рынке Украины Акупан® представлен компанией Biocodex (Франция) в инъекционной форме, ампулы № 5 (ампула 1 мл содержит 20 мг нефопама гидрохлорида). Акупан® рекомендуется вводить внутримышечно глубоко в дозе 20 мг на одно введение. При необходимости введение препарата повторяют каждые 4–6 часов. Максимальная суточная доза — 120 мг. Внутривенно Акупан® вводят инфузионно капельно в течение не менее 15 минут, пациент должен быть в лежачем положении. Акупан® можно вводить в обычном растворе для инфузий (изотонический раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы). Оптимальное соотношение разведения — 1 ампула препарата на 50 мл раствора для инфузии. Курс лечения 8–10 дней.

Возможные побочные действия препарата — потливость, сонливость, тошнота, рвота, атропиноподобные реакции (сухость во рту, головокружение, задержка мочи, раздражительность и возбуждение).

Редко: тахикардия и повышение артериального давления, гиперчувствительность, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок, судороги, медикаментозная зависимость.

Противопоказания к применению препарата Акупан®: гиперчувствительность к нефопаму или другим компонентам препарата; возраст пациентов до 12 лет; судороги или их наличие в анамнезе, эпилепсия; почечная недостаточность, связанная с уретропростатическими нарушениями; риск острого глаукоматозного приступа; беременность и период кормления грудью.

При передозировке могут наблюдаться следующие симптомы: тахикардия, судороги, галлюцинации. Лечение при передозировке симптоматическое, включающее кардиореспираторный мониторинг в условиях стационара.

Среди особенностей применения необходимо отметить: Акупан® не следует назначать для лечения хронических болевых синдромов, таких как головная боль. Следует быть осторожным при назначении пациентам с печеночной, почечной недостаточностью, пожилым пациентам и больным с тахикардией. Существует риск возникновения фармакологической зависимости у пациентов с депрессией или у пациентов, имеющих любую фармакологическую зависимость в анамнезе. Во время лечения не рекомендуется работа с автотранспортом и механизмами, нуждающимися в акцентированном внимании.

Противопоказан одновременный прием с симпатомиметиками и антихолинэргическими препаратами, которые усиливают побочные эффекты Акупана®, особенно в случаях одновременного введения: атропиноподобными спазмолитиками, антихолинэргическими и противопаркинсоническими препаратами, антидепрессантами и фенотиазиновыми нейролептиками, блокаторами Н1-гистаминовых рецепторов, дизапирамидом.

Целью проведения литературного обзора был поиск информации по клиническому применению ненаркотического анальгетика Акупан® (нефопам) с анализом и интерпретацией полученных данных.

Литературный поиск включал специализированные медицинские и общие поисковые системы Интернета. Для поиска использованы следующие ключевые слова и словосочетания: Акупан; Акупан и боль; Акупан, боль, хирургия; а также на английском языке: Acupan, pain, surgery в аналогичных комбинациях.

Следует отметить, что Акупан® широко и успешно применяется во многих странах мира, причем не только в хирургической практике (общая хирургия), но и в онкологии, урологии, торакальной и абдоминальной хирургии, стоматологической, офтальмологической и терапевтической практике.

Наиболее ценные доказательства эффективности и безопасности препарата получены в результате проведения двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Так, еще в 1978 году А. Hedges и соавторы отметили, что нефопам оказывал значительный клинический эффект при применении с

целью снятия послеоперационной боли (временные показатели между дозами нефопама были достоверно больше, чем в группе плацебо) [13].

Изучение влияния двух доз нефопама на координацию движений выявило отсутствие субъективных эффектов как в плацебо-, так и в исследуемой группе [14]. Отдельные работы хирургического направления указывают, что 20 мг препарата Акупан® являются равноценными 6–12 мг морфина [15] и 50 мг меперидина [16]. При исследовании нефопама в послеоперационном обезболивании в трех группах больных (1-я группа — 20 мг нефопама, 2-я группа — 40 мг нефопама, 3-я группа — 0,15 мг/кг морфина) авторы пришли к выводу, что 40 мг нефопама являются эквивалентом дозы 0,15 мг/кг морфина без очевидных осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [17]. Существует ряд исследований, в которых сообщается о применении нефопама в комбинации с морфином, что значительно увеличивает обезболивающий эффект.

Так, Т.Т. McLintock и соавторы отмечают эффективность обезбоживания в 82 % случаев при применении морфина и в 97 % — при применении морфина с нефопамом (20 мг каждые 4 часа) [18]. Использование в опытной группе больных 20 мг нефопама за 90 минут до оперативного вмешательства на органах брюшной полости, а также немедленно после операции и через 6, 12 и 18 часов после ее завершения на фоне применения морфина позволило снизить дозы морфина по сравнению с контрольной группой (получающей монотерапию морфином) в 2 раза [19].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование сочетанного использования нефопама в дозе 20 мг каждые 4 часа и морфина у больных после ортопедических вмешательств указывает на значительную эффективность и уменьшение использования дозы наркотического анальгетика (морфина) при применении последнего в сочетании с нефопамом. [20]. Аналогичный вывод был сделан и по результатам применения комбинации нефопама и морфина у пациентов после операций, проведенных с использованием мини-инвазивной методики [21].

Авторы, исследующие эффективность применения кетамина и нефопама в комбинациях с морфином, отметили появление тахикардии и потливости в группе, которой назначался нефопам, в то время как использование кетамина сопровождалось седативным эффектом [22].

В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов нефопам не увеличивает время кровотечения и не влияет на агрегацию тромбоцитов, что позволяет рекомендовать использование этого препарата у пациентов с гемостатическими нарушениями и с высоким риском кровотечения в раннем послеоперационном периоде [23].

В сравнении с морфином и пентазоцином нефопам не увеличивает риск возникновения дыхательной недостаточности [24, 25].

При сравнении побочных эффектов в трех группах (1-я группа (контрольная) — использование морфина, 2-я — морфин + нефопам и 3-я — морфин + пропациетамол) была отмечена тошнота в контрольной группе (39 % в сравнении с 17 и 26 % во 2-й и 3-й группах соответственно), потливость отмечалась во 2-й группе (17 % в сравнении с 0 и 3 % в контроле и 3-й группе соответственно) [26].

Неблагоприятные эффекты при применении препарата нефопам в большинстве случаев незначительны и включают: сонливость, тошноту, рвоту, потливость [9, 19, 20, 22].

Суммируя описанные результаты по исследованию побочного действия нефопама, следует отметить, что последний является безопасным и хорошо переносимым пациентами препаратом с незначительным ожидаемым побочным действием (сонливость, тошнота, рвота, потливость). Привыкание к препарату отмечено только в одном случае у наркозависимого пациента [26].

Список литературы

1. Анохина Г.А. Дискінезії жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів // Укр. медичний часопис. — 1997. — № 1. — С. 31-36.
2. Боль при хроническом панкреатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. — № 1, т. 14. — С. 4-8.
3. Григорьев П.Я., Яковенко А.П. Абдоминальные боли // Новости медицины и фармации. — 2002. — № 5–6. — С. 41-42.
4. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. — К.: Демос, 1999. — 321 с.
5. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
6. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб: У 2 т. — К., 1998. — Т. 2. — С. 206-239.
7. Шулькеова Ю.О., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Абдоминальный болевой синдром // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 4, т. 12. — С. 8-15.
8. Toouli J., Craig A. Sphincter of Oddi function and dysfunction // Can. J. Gastroenterol. — 2000 May. — № 14(5). — P. 411-9.
9. Heel R.C., Brogden R.N., Pakes G.E., Speight T.M., Avery G.S. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // Drugs. — 1980. — 19. — 249-67.
10. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review / Evans M.S., Lysakowski C., Tramèr M.R. // Br. J. Anaesth. — 2008 Nov. — 101(5). — 610-17.
11. Klohs M.W., Draper M.D., Petracek F.J., Ginzel K.H. Benzoxacines: A new clinical class of centrally acting skeletal muscle relaxants // Arzneimittelforschung. — 1974. — 22. — 132-3.
12. Piercey M.F., Schroeder L.A. Spinal and supraspinal sites for morphine and nefopam analgesia in the mouse // Eur. J. Pharmacol. — 1981. — 74. — 135-40.
13. Hedges A., Wadsworth J., Turner P. A double-blind comparison of nefopam and placebo in post-operative pain // Curr. Med. Res. Opin. — 1978. — 5(8). — 614-7.
14. Belleville J.P., Dorey F., Bellville J.W. Effects of nefopam on visual tracking // Clin. Pharmacol. Ther. — 1979 Oct. — 26(4). — 457-63.
15. Sunshine A., Laska E. Nefopam and morphine in man // Clin. Pharmacol. Ther. — 1975. — 18. — 530-4.
16. Tigerstedt I., Sipponen J., Tammisto T., Turunen M. Comparison of nefopam and pethidine in postoperative pain // Br. J. Anaesth. — 1977. — 49. — 1133-8.
17. Phillips G., Vickers M.D. Nefopam in postoperative pain // Br. J. Anaesth. — 1979 Oct. — 51(10). — 961-5.

18. McLintock T.T., Kenny G.N., Howie J.C., McArdle C.S., Lawrie S., Aitken H. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia // *Br. J. Surg.* — 1988. — 75. — 779-81.
19. Mimoz O., Incagnoli P., Josse C. et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection // *Anaesthesia.* — 2001. — 56. — 520-5.
20. Du Manoir B., Aubrun F., Langlois M., Le Guern M.E., Alquier C., Chauvin M., Fletcher D. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery // *Br. J. Anaesth.* — 2003 Dec. — 91(6). — 836-41.
21. Beloeil H., Delage N., Nègre I., Mazoit J.X., Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action // *Anesth Analg.* — 2004 Feb. — 98(2). — 395-400.
22. Kapfer B., Alfonsi P., Guignard B., Sessler D.I., Chauvin M. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia // *Anesth. Analg.* — 2005. — 100. — 169-74.
23. Dordoni P.L., Della Ventura M., Stefanelli A. et al. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function // *Anaesthesia.* — 1994. — 49. — 1046-9.
24. Gasser J.C., Bellville J.W. Respiratory effects of nefopam // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1975. — 18. — 175-9.
25. Calmi D., Pagnoni B., Tiengo M., Ravanelli A., Savio G., Dal Prà M.L. Nefopam in postoperative pain // *Arzneimittelforschung.* — 1985. — 35(6). — 981-3.
26. Villier C., Mallaret M.P. Nefopam abuse // *Ann. Pharmacother.* — 2002 Oct. — 36(10). — 1564-6.

Получено 20.01.13 □

Андрющенко В.П., Магльований В.А., Куновський В.В.
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

**АКУПАН®: ПРИНЦИПОВО НОВИЙ ПІДХІД
ДО КУПІРУВАННЯ ГОСТРОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Резюме. Останніми роками істотно зріс інтерес до проблеми післяопераційного болю і методів боротьби з ним, що обумовлено появою сучасних ефективних методів анальгезії і усвідомленням ролі адекватного знеболення в післяопераційній реабілітації пацієнтів, особливо високих ступенів ризику. В огляді літератури з використанням спеціалізованих медичних і загальних пошукових систем Інтернету узагальнена інформація по клінічному застосуванню ненаркотичного анальгетика Акупан® (нефопам) з аналізом і інтерпретацією отриманих даних.

Ключові слова: біль, знеболення, Акупан®.

Andryuschenko V.P., Maglevany V.A., Kunovsky V.V.
Lviv National Medical University named after Danilo Galitsky,
Lviv, Ukraine

**ACUPAN®: A BRAND NEW APPROACH TO THE RELIEF
OF ACUTE PAIN SYNDROME
(LITERATURE REVIEW)**

Summary. Interest to the problem of post-operative pain and methods of dealing with it had increased in recent years, that is due to appearance of modern effective methods of analgesia and awareness of the role of adequate pain relief in postoperative rehabilitation of patients, especially of high risk. In the literature review with the use of special medical and general Internet search engines, an information on the clinical use of nonnarcotic analgesic drug Acupan® (nefopam) had been summarized with analysis and interpretation of the data.

Key words: pain, analgesia, Acupan®.