

УДК 616.098-008.65

ПАСЕЧНИКОВ С.П.¹, НИКИТИН О.Д.¹, МАЛОЛЕТНИЙ Л.Н.²¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев²Александровская городская клиническая больница, г. Киев

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ МОРФИНОМ И АКУПАНОМ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме. В статье уделено внимание одной из актуальных проблем современной медицины — послеоперационному обезболиванию. Приведены результаты исследования сравнительной эффективности послеоперационной анальгезии урологических больных на основании применения Акупана (нефопам) и морфина для купирования острой послеоперационной боли различной степени выраженности. Показано, что Акупан в комплексе периоперационной полимодальной анальгезии проявляет высокую анальгетическую активность, не обладает седативным эффектом и не угнетает дыхание, позволяет достичь более качественного обезбоживания по сравнению с традиционной анальгезией опиатами при гораздо лучшей переносимости и существенно меньшей частоте побочных эффектов.

Ключевые слова: обезбоживание, урологическая практика, Акупан, морфин.

Острая боль относится к неотложным состояниям, ее купирование должно быть быстрым и эффективным. Неустраненная послеоперационная боль может быть причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения, возрастания частоты осложнений и смертности [7]. Ожидание и страх боли приводят к ограничению подвижности пациента и как следствие — к адинамии, снижению жизненной емкости легких, гиповентиляции, пневмонии, ателектазам, парезу кишечника, транслокации кишечной флоры, гиперкоагуляции, тромбоэмболическим осложнениям. У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы некупированный послеоперационный болевой синдром увеличивает риск развития инфаркта миокарда, гипертонического криза, инсульта. Вероятность формирования хронического послеоперационного болевого синдрома составляет от 0,3 до 55 % [3, 11].

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, выявили парадоксальный факт: качество послеоперационного обезбоживания в XXI веке не повышается, а, напротив, снижается. Несмотря на внимание к этой проблеме и разработку новых методов ее решения, не менее 35 % пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от послеоперационной боли. Субъективно качество послеоперационной анальгезии оценили как удовлетворительное 59,3 % пациентов, как неудовлетворительное — 40 %. При анализе послеоперационных болевых ощущений у 20 тысяч пациентов хирургического профиля в Великобритании (2002) боль средней интенсивности ощути-

ли 26–33 % (29,7 %), боль высокой интенсивности — 8,4–13,4 % (10,9 %) человек [2, 14].

Современное послеоперационное обезбоживание — это комбинация различных лекарств, методов их введения и технических приемов. В арсенале врача имеется две категории лекарственных средств для купирования боли: адьювантные анальгетики и «чистые» анальгетики [1]. В первую категорию включают спазмолитические средства, которые благодаря своему механизму действия уменьшают болезненные спазмы при абдоминальной боли. У них нет специфической обезболивающей активности, и они редко используются в виде монотерапии для купирования выраженного болевого синдрома. Следующим классом средств являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые в дополнение к противовоспалительной активности обладают специфическим обезболивающим действием вследствие влияния на циклооксигеназу. «Чистые» анальгетики бывают наркотического и ненаркотического действия. Существование современной анестезиологии трудно представить без использования наркотических анальгетиков. Однако применение наркотических анальгетиков для общей анестезии и для послеоперационного обезбоживания сопровождается чередой нежелательных побочных эффектов. Во время операции и общей анестезии это прежде всего артериальная гипотензия, брадикардия, нарушение адаптационно-компенсаторной реакции организма, склонность к развитию по-

© Пасечников С.П., Никитин О.Д., Малолетний Л.Н., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

слеоперационной гипотермии и послеоперационной мышечной дрожи, стойкого спазма сфинктера Одди и угнетению моторики желчевыводящих путей. Использование наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде может способствовать развитию тошноты, рвоты, угнетению дыхания и перистальтики кишечника [4].

Боль является субъективным феноменом; ее интенсивность может описать лишь сам пациент. В клинической практике для оценки боли у взрослых пациентов используют три шкалы. Предпочтительной является визуальная аналоговая шкала (ВАШ), поскольку она считается наиболее чувствительной. Чаще всего она имеет вид линейки, которая выполняет роль «болевого термометра»: один ее конец соответствует максимальной боли, другой — полному ее отсутствию.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила 3-шаговый подход для борьбы с болью. Шаг 1 соответствует легкой и умеренной боли, шаг 2 соответствует умеренной и тяжелой боли, требующей назначения опиоидов с низкой активностью, шаг 3 соответствует интенсивной боли, требующей назначения сильных опиоидов.

Для 1-го шага доступны четыре лекарственных средства в виде раствора для инъекций. Это ацетилсалицилат, пропарацетамол, норамидопирин и нефопам.

В связи с этим нас заинтересовали возможности применения в урологической практике оригинального препарата Акупан (нефопам), производства «Биокодекс» (Франция), являющегося центральным анальгетиком без опиатной активности и отнесенного ВОЗ к 1-му шагу, в то время как по выраженности обезболивающей активности он соответствует веществам 2-го шага.

Акупан является уникальным неопиоидным соединением: 5-метил-1-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-2,5-бензоксазоцина гидрохлорид [5, 8]. Полученные данные свидетельствуют о том, что обезболивающие эффекты нефопамов связаны со спинальными или супраспинальными центральными механизмами. Влияние на спинальном уровне может быть связано, с одной стороны, с прямым влиянием на ноцицептивную передачу, возможно, путем модуляции высвобождения глутамата, с другой стороны — с косвенным влиянием путем блокады обратного захвата моноаминов [6]. Вовлечение дополнительных супраспинальных механизмов может объяснить антиноцицептивную и обезболивающую активность нефопамов, описанную в поведенческих исследованиях.

Благодаря своим механизмам действия нефопам обладает обезболивающим потенциалом, сравнимым с таковым опиатов [7]. Так, в исследовании Campos и Solis [12] было показано, что соотношение обезболивающего эквивалента 20 мг нефопамов и 10 мг морфина, вводимых внутримышечно, составляет 1 : 3. В исследовании McLintock и соавт. [9] такой эквивалент составил 1 : 2.

Акупан, будучи сильным анальгетиком, не обладает антипиретическим действием, что очень важно в случае последующего хирургического вмешательства. После внутримышечного введения нефопам начинает действовать через 10–20 мин, длительность действия составляет приблизительно 6 ч [8]. Для этого средства характерно наличие обезболивающего синергизма в послеоперационном периоде, что выявлено с помощью метода последовательного назначения препаратов. Было показано наличие инфрааддитивного синергизма между морфином и нефопамом, что позволяет значительно уменьшить количество морфина, назначаемого в клинической практике [10]. Отмечено также существование высокого синергизма между нефопамом и кетопрофеном [11]. Эти данные подтверждают тот факт, что нефопам полезен для мультимодальной анальгезии — то есть нефопам можно комбинировать с другими анальгетиками, по крайней мере для борьбы с послеоперационной болью.

При внутривенном введении побочные эффекты (тошнота, рвота, ощущение предобморочного состояния, легкие атропиноподобные эффекты) развиваются только при быстром введении вещества. Их количество значительно снижается, если Акупан вводится путем медленных прерывистых инфузий (от 30 мин до 1 ч) или непрерывных инфузий. При внутримышечных инъекциях профиль безопасности и переносимости препарата также удовлетворителен, инъекции не слишком болезненны [3].

Акупан противопоказан пациентам, предрасположенным к судорожным припадкам или при наличии их в анамнезе, детям до 15 лет, лицам с риском задержки мочи и наличием закрытоугольной глаукомы. Его не рекомендуют использовать у беременных женщин.

Если суммировать приведенные данные, то Акупан в виде инъекционной формы для внутримышечного введения дает врачу интенсивной терапии три преимущества. Первое сводится к тому, что данное лекарственное средство начинает быстро действовать (через 10–20 мин) и реализует свои эффекты через центральные механизмы.

Второе преимущество связано с отсутствием опиоидного действия, ведь введение опиоидов, хотя и является желаемым в самом начале лечения очень тяжелой боли, требует хороших знаний правил мониторингирования их возможных побочных эффектов. Наконец, внутримышечное введение препарата, бесспорно, дает возможность оптимизировать его безопасность и переносимость. При необходимости тошноту, которая может появиться у некоторых пациентов, возможно предотвратить путем использования препарата в комбинации с метоклопрамидом [13].

Достоинства Акупана явились побудительным мотивом для оценки эффективности его применения в урологической практике.

Цель работы: изучить сравнительную эффективность послеоперационной анальгезии уро-

логических больных на основании применения Акупана и морфина для купирования острой послеоперационной боли различной степени выраженности.

Материалы и методы

Нами проведена оценка послеоперационной анальгезии у 60 пациентов в возрасте от 23 до 78 лет с различной урологической патологией, которым проводилось оперативное лечение в урологическом отделении Александровской городской клинической больницы в период с 2011 по 2012 г.

Больные были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, характеру выполненных операций и сопутствующей соматической патологии: основную (ОГ, 40 пациентов) и группу сравнения (ГС, 20 больных). В основной группе 20 пациентов перенесли плановую простатэктомию по поводу доброкачественной гиперплазии простаты, а 20 — urgentное оперативное вмешательство по поводу острого гнойного калькулезного пиелонефрита: 12 больных — пиелолитонектостомия, 5 — нефрэктомия и 3 — вскрытие и дренирование абсцесса почки (табл. 1).

В группе сравнения 11 пациентам произведена простатэктомия, 5 — пиелолитонектостомия, 3 — нефрэктомия, 1 — вскрытие и дренирование абсцесса почки.

В клиническое исследование были включены больные, давшие согласие на участие в исследовании, с учетом следующих критериев: наличие интенсивного болевого синдрома, отсутствие выраженной сердечно-сосудистой и терминальной почечной недостаточности, раковой болезни в терминальной стадии, аллергии на анальгетики.

В основной группе больным после проведения оперативного вмешательства под общей или эпидуральной анестезией внутривенно вводили 20 мг Акупана, в последующем анальгезия проводилась внутримышечным его введением на протяжении 72 часов. В группе сравнения после операции больным обеспечивали продленную анальгезию наркотическими анальгетиками с использованием традиционных анальгетических средств. Проводилась оценка времени наступления достаточного анальгетического эффекта, а также интервала между инъекциями.

Оценку интенсивности болевого синдрома проводили с помощью ВАШ, которая позволяет каждому пациенту индивидуально оценивать характер своих болевых ощущений. В линейной шкале цифровой показатель интенсивности боли (1–20 баллов) корригирует с определенным цве-

товым аналогом. По 20-балльной системе определяется 5 степеней градации боли: боль отсутствует (белый цвет), слабая (зеленый), умеренная (желтый), сильная (коричневый) и невыносимая (красный цвет).

Эффективность обезболивания оценивали по интенсивности боли до и после назначения анальгетика или метода анальгезии и по потребности в опиатных анальгетиках. Критериями оценки интенсивности боли служили: время первого обезболивания, время возникновения потребности в назначении более сильного анальгетика. Учитывали также суммарную дозу анальгетика и оценку пациентом качества послеоперационного обезболивания в целом. Принимая во внимание то обстоятельство, что при проведении спинальной анестезии часто возникает мышечная дрожь, особый интерес представляла способность Акупана ликвидировать послеоперационную дрожь и потенцировать анальгетический эффект спинальной анестезии.

Для оценки степени седации у исследуемых больных использовали шкалу Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [2]. Регистрация уровня седации по RASS проводилась на операционном столе, а также через каждый час после операции.

Выраженность побочных эффектов методов обезболивания и медикаментов оценивалась в баллах по следующей шкале: 0 — нет побочных эффектов, 1 — побочные эффекты слабо выражены, 2 — умеренно выражены, 3 — сильно выражены (гипотония, седация, галлюцинации, общая центральная депрессия, тошнота или рвота, запор, задержка мочи, аллергическая реакция).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы MedStat с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка качества послеоперационной анестезии по ВАШ выявила следующие особенности: на момент начала анальгезии в раннем послеоперационном периоде интенсивность боли в обеих группах достоверно не различалась: $16,9 \pm 0,8$ (покой), $19,6 \pm 0,8$ (движение) — ОГ и $16,8 \pm 0,8$ (покой), $19,4 \pm 0,9$ (движение) — ГС. Через 15 мин после начала анальгезии динамика нивелирования болевого синдрома в обеих группах остается сходной и не имеет достоверных отличий: $16,0 \pm 0,4$ (покой) и $18,9 \pm 0,5$ (движение) — ОГ, $16,3 \pm 0,7$ (покой) и $19,0 \pm 0,8$ (движение) — ГС. При сравнении качества анальгезии через 45 мин после начала ее проведения отмечено достоверное

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Перенесенные операции	Основная группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 20)
Простатэктомия	20	11
Пиелолитонектостомия	12	5
Нефрэктомия	5	3
Вскрытие и дренирование абсцесса почки	3	1

отличие показателей интенсивности боли при активном движении: $11,1 \pm 0,6$ — ОГ, $16,3 \pm 0,3$ — ГС, $p < 0,05$, при этом отличий показателей в состоянии покоя не отмечено: $8,9 \pm 0,3$ — ОГ, $8,7 \pm 0,5$ — ГС, $p > 0,05$. Аналогичная тенденция наблюдается при оценке показателей через 90 мин после начала анальгезии: $8,4 \pm 0,6$ (покой), $10,9 \pm 0,7$ (движение) — ОГ, $8,9 \pm 0,6$ (покой) и $13,5 \pm 0,7$ (движение) — ГС (рис. 1).

В основной группе больных время от момента окончания операционной анестезии до первого введения анальгетиков в послеоперационном периоде составило 52 ± 7 мин, в группе сравнения — 59 ± 5 мин ($p > 0,05$). Время наступления обезболивающего действия у пациентов обеих групп также достоверно не различалось и составило 13 ± 3 мин в основной и 12 ± 5 мин — в группе сравнения.

Продолжительность анальгезирующего действия в обеих группах отличалась: в основной группе она возрастала от инъекции к инъекции, в ГС — практически не изменялась. Так, в ОГ в первые сутки продолжительность анальгезии составила $6,0 \pm 0,8$ ч, во вторые — $8,0 \pm 1,1$ ч, в третьи — $11,0 \pm 0,7$ ч; в ГС она составила 6–7 ч на протяжении всего периода исследования.

При исследовании результатов субъективной оценки качества послеоперационной анальгезии в ОГ 30 (75 ± 7 %) больных оценили ее на «хоро-

шо», 3 (8 ± 4 %) — «отлично», 6 (15 ± 6 %) — «удовлетворительно», 0 — «неудовлетворительно». В ГС 11 (55 ± 11 %) больных оценили на «хорошо», 9 (45 ± 11 %) — «удовлетворительно». На вторые сутки: 14 (35 ± 8 %) пациентов ОГ — «отлично» и 26 (65 ± 8 %) — «хорошо», в ГС — 10 (50 ± 12 %) — «хорошо», 7 (35 ± 11 %) — «удовлетворительно» и 3 (15 ± 8 %) — «неудовлетворительно». На третьи сутки качество анальгезии в ОГ на «отлично» оценили 34 (85 ± 6 %) больных, «хорошо» — 6 (15 ± 6 %); в ГС: 14 (70 ± 10 %) — «хорошо», 4 (20 ± 9 %) — «удовлетворительно», 2 (10 ± 7 %) — «неудовлетворительно».

Выраженность побочных эффектов в основной группе больных составила $0,90 \pm 0,04$ балла, в группе сравнения — $1,20 \pm 0,08$ балла ($p < 0,05$). При более детальном анализе частоты побочных эффектов анальгезии оказалось, что такие реакции, как тошнота, рвота, сонливость, кожный зуд, отметили в 1-е сутки 4 (10 ± 5 %) больных ОГ и 2 (10 ± 7 %) — ГС; во 2-е сутки — 2 (5 ± 4 %) — ОГ и 2 (10 ± 7 %) — ГС; в 3-и сутки — 1 (2 ± 2 %) — ОГ и 2 (10 ± 7 %) — ГС. Таким образом, анальгезия акупаном является более предпочтительной (рис. 2).

При исследовании уровня седации были установлены следующие различия между группами. Так, у больных 1-й группы уровень седации по RASS во время операции колебался в пределах от $-1,45$ до $-0,88$ балла, $p = 0,0179$ (Wilcoxon Test). У больных 2-й группы наблюдался более глубокий уровень седации — от $-3,9$ до $-3,2$ балла, $p = 0,0629$ (Wilcoxon Test), что негативно оценивалось больными и требовало более тщательного мониторинга дыхательной и сердечной деятельности (рис. 3).

При оценке купирования мышечной дрожи в послеоперационном периоде следует отметить, что в основной группе на фоне введения Акупана мышечная дрожь у больных не наблюдалась, в группе сравнения мышечная дрожь отмечена у 20 ± 9 % пациентов.

Выводы

Анальгезия Акупаном после урологических операций, проведенных под общей анестезией, не уступает по эффективности анальгезии опиатами.

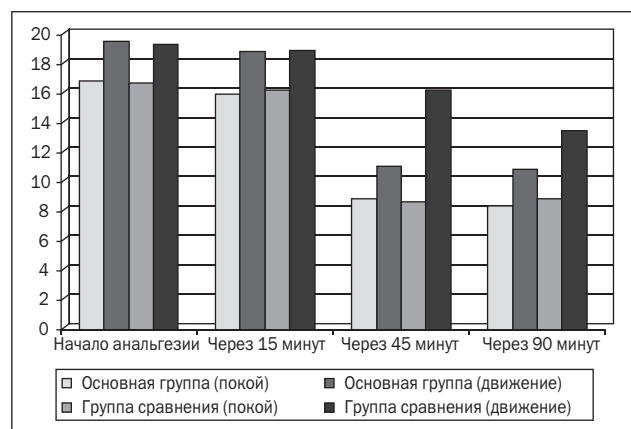


Рисунок 1. Динамика нивелирования болевого синдрома у послеоперационных больных в покое и при движении ($p < 0,05$)

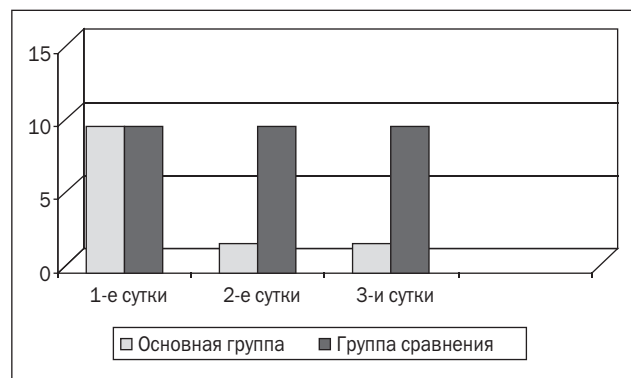


Рисунок 2. Частота побочных эффектов анальгезии в процессе лечения

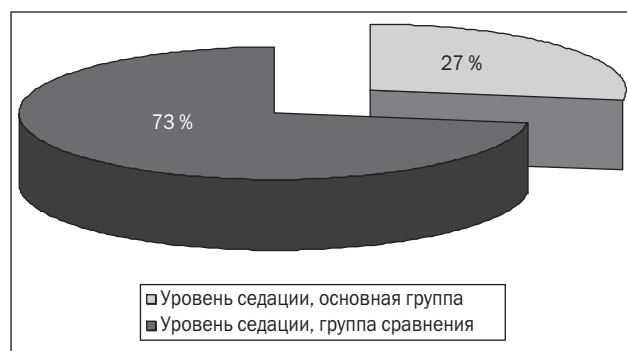


Рисунок 3. Уровень седации по RASS (операционный период)

Применение Акупана в комплексе периоперационной полимодальной анальгезии представляется целесообразным, поскольку препарат проявляет высокую анальгетическую активность, не обладает седативным эффектом и не угнетает дыхание.

Сочетанное применение Акупана в послеоперационном периоде у урологических больных позволяет достичь более качественного обезболивания по сравнению с традиционной анальгезией опиатами при гораздо лучшей переносимости и существенно меньшей частоте побочных эффектов.

Список литературы

1. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. и др. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков // *Consilium medicum*. — 2009. — Т. 11, № 9. — Р. 45-76.
2. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // *Рус. мед. журн.* — 2006. — № 12. — С. 865-872.
3. Овечкин А.М., Карпов И.А., Люсов С.В. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую проблему // *Анестезиология и реаниматология*. — 2003. — № 5. — С. 23-34.
4. Apfelbaum J., Chen C., Mehta S. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged // *Anesth. Analg.* — 2003. — V. 97. — P. 534-540.

5. Dordoni P.L., Della Ventura M., Iannace S.E. et al. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function // *Anaesthesia*. — 1994. — 49. — 1046-9.
6. Fasmer O.B., Berge O.G., Jorgensen H.A. et al. Antinociceptive effects of (±)-, (+)- and (6)- nefopam in mice // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1987. — 39. — 508-11.
7. Gasser J.C., Bellville J.W. Respiratory effects of nefopam // *Clin. Pharm. Ther.* — 1975. — 18. — 175-9.
8. Guirimand F., Dupont X., Bouhassira D. et al. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (R111) reflex in humans // *Pain*. — 1990. — 80. — 399-404.
9. Heel R.C., Brogden R.N., Pakes G.E. et al Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // *Drugs*. — 1980. — 19. — 249-67.
10. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome — from here to where? // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2006. — 31. — 47-52.
11. Kehlet H. Postoperative pain // *Regional. Anaesth.* — 1994. — V. 19. — P. 369-377.
12. Piercy M.F., Schroeder L.A. Spinal and supraspinal sites for morphine and nefopam analgesia in the mouse // *Europ. J. Pharmacol.* — 1981. — 74. — 135-406.
13. Rosland J.H., Hole K. The effect of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparations // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1990. — 42. — 437-8.
14. Warfield C., Kahn C. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults // *Anesthesiology*. — 1995. — V. 83. — P. 1090-1094.

Получено 19.01.13 □

Пасечников С.П.¹, Нікітін О.Д.¹, Малолетній Л.Н.²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

²Олександрівська міська клінічна лікарня, м. Київ

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ МОРФІНОМ І АКУПАНОМ В УРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме. У статті приділено увагу одній з актуальних проблем сучасної медицини — післяопераційному знеболенню. Наведені результати дослідження порівняльної ефективності післяопераційної анальгезії урологічних хворих на підставі застосування Акупану (нефопаму) і морфіну для купірування гострого післяопераційного болю різного ступеня вираженості. Показано, що Акупан у комплексі періопераційної полімодальної анальгезії проявляє високу анальгетичну активність, не має седативного ефекту і не пригнічує дихання, дозволяє досягти якіснішого знеболення порівняно з традиційною анальгезією опиатами при набагато кращій переносимості та істотно меншій частоті побічних ефектів.

Ключові слова: знеболення, урологічна практика, Акупан, морфін.

Pasechnikov S.P.¹, Nikitin O.D.¹, Maloletny L.N.²

¹National Medical University named after A.A. Bogomolets

²Aleksandrovska State Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

COMPARATIVE EVALUATION OF EFFICACY OF POSTOPERATIVE ANESTHESIA WITH MORPHINE AND ACUPAN IN UROLOGICAL PRACTICE

Summary. In the article the attention is paid to one of the urgent problems of modern medicine — postoperative anesthesia. There are given the results of the study of comparative effectiveness of postoperative analgesia in urological patients on the basis of Acupan (nefopam) and morphine for the relief of acute postoperative pain of varying degrees of severity. It is shown that Acupan in the complex of perioperative multimodal analgesia has excellent analgesic activity, no sedative effect and respiratory depression, makes it possible to achieve better pain relief than traditional opiate analgesia at much better tolerance and much lower incidence of side effects.

Key words: anesthesia, urological practice, Acupan, morphine.