

Эффективность применения Контрапаина-10® (нефопам гидрохлорида) при мультимодальной анальгезии собак

К.М. Маслова, ветеринарный врач-анестезиолог (kсениya-borov@mail)

Центр ветеринарной неврологии и нейрохирургии «Нейровет» (127018, Москва, Складочная улица, д. 1, стр. 9).

Цель исследования: оценить эффективность применения нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10®) в составе мультимодальной анальгезии в пред- и интраоперационный период у собак, а также выяснить, позволит ли применение данного препарата снизить количество используемых анестетиков в интраоперационный период.

Материалы и методы: в исследование включили 34 собаки; было сформировано 2 группы (по $n = 17$) из пациентов с диагностированными грыжами межпозвоночного диска различной степени тяжести в разных отделах. Все животные подлежали оперативному лечению: группа А (контрольная с применением нефопам гидрохлорида) и Б (подопытная без применения нефопам гидрохлорида).

Собакам группы А в предоперационном периоде в схему мультимодальной анальгезии был введен неопиоидный анальгетик центрального действия — нефопам гидрохлорид из расчета 0,3...0,5 мг/кг массы тела внутримышечно, с оценкой анальгетического эффекта. Для собак группы Б (контрольной) был использован стандартный протокол мультимодальной анальгезии без применения нефопам гидрохлорида. В интраоперационный период уровень боли пациентов оценивали по числовым аппаратным параметрам (основные составляющие мониторинга — ЭКГ, ЧДД, ЧСС, неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрия, термометрия), а также по результатам визуального мониторинга. Физиологические показатели, боль и степень седации оценивали на протяжении всего оперативного вмешательства и фиксировали промежуточные результаты каждые 30, 60, 90, 120, 150, 180 минут. Клиническую эффективность препаратов определяли на основе результатов оценки боли (от 1 до 5), общего состояния и значения витальных параметров, зафиксированных во время оперативного вмешательства.

Результаты: Контрапаин-10® способствует качественному и безопасному обезболиванию пациентов как во время хирургического вмешательства, так и в послеоперационный период. При этом расход опиоидных и неопиоидных анальгетиков минимален.

Ключевые слова: собаки, нефопам, Контрапаин-10®, мультимодальная анальгезия, шкала боли, интраоперационное обезбоживание.

The effectiveness of Contrapain-10® (nefopam hydrochloride) in multimodal analgesia of dogs

K.M. Maslova, veterinary anesthesiologist (kсениya-borov@mail)

The center of veterinary Neurology and neurosurgery «Neurovet» (Skladochnaya Street, house 1, building 9, Moscow, 127018).

Purpose of the research: to estimate the effectiveness of nefopam hydrochloride (Contrapain-10®) as a part of multimodal analgesia in pre- and intraoperative period of dogs, and to find out whether this medicine will reduce the number of anesthetics used during the intraoperative period.

Materials and methods: the study included 34 dogs; 2 groups ($n = 17$) were formed from patients with diagnosed herniated discs of varying severity in different departments. All animals were subject to surgical treatment: group A (control group with nefopam hydrochloride) and B (experimental group without nefopam hydrochloride).

For group A dogs in the preoperative period a non-opioid analgesic of central action, nefopam hydrochloride, was introduced into the multimodal analgesia scheme at a dosage of 0.3...0.5 mg/kg of body weight intramuscularly with an assessment of the analgesic effect. For dogs of group B (control) A standard multimodal analgesia protocol was used without the nefopam hydrochloride. During the intraoperative period, patients' pain levels were assessed using numerical hardware parameters (the main components of monitoring are ECG, frequency of respiratory movements, heart rate, noninvasive blood pressure, pulse oximetry, thermometry), as well as visual monitoring. Physiological parameters, pain and degree of sedation were assessed during the whole surgical operation and intermediate results were recorded every 30, 60, 90, 120, 150, 180 minutes. Estimation of clinical effectiveness of the medicine was evaluated based on the results of the pain assessment (from 1 to 5), general condition and values of vital parameters recorded during surgery.

Results: Contrapain-10® promotes high-quality and safe anesthesia of patients both during surgery and in the postoperative period. At the same time, the consumption of opioid and non-opioid analgesics is minimal.

Keywords: dogs, nefopam, Contrapain-10®, multimodal analgesia, pain scale, intraoperative anesthesia

Сокращения: АД — артериальное давление, БХЦС — брахицефалический синдром, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПС — инфузия с постоянной скоростью, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ASA — American society of anesthesiologists (Американское общество анестезиологов).

Введение

«Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани» — такое определение дает Международная ассоциация по изучению боли [7].

Интраоперационная боль представляет собой патофизиологические изменения в организме, вызванные метаболическими и воспалительными реакциями, индуцированными операционной травмой в области хирургического воздействия [6].

В настоящее время сложно назвать анальгетик или мономодальный метод лечения острой пред-, интра- или послеоперационной боли, который по всем параметрам всецело отвечал бы требованиям практической анестезиологии.

Классический подход к контролю периоперационной боли предполагает использование общей анестезии и применение мультимодального метода обезбоживания. Суть данного метода состоит в одновременном применении лекарственных препаратов с разными механизмами действия. Такая анальгезия способствует снижению доз вводимых анальгетиков, повышению эффективности обезбоживания и сокращению числа побочных эффектов, которые могут возникнуть [8].

Препараты, используемые в мономодальном режиме, напротив, способны оказать более серьезное негативное воздействие на организм. Например, опиоидные анальгетики хоть и являются высокоэффективными, но могут вызвать различные побочные действия: тошноту, угнетенное сознание, нарушения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, избыточную седацию, выброс гистамина при внутривенном введении [2...4].

Еще одним типом анальгетика являются ненаркотические анальгезирующие средства. Их применяют в основном при болях слабой и умеренной степени, но и эти анальгетики способны вызвать целый спектр побочных эффектов: угнетение функции ЖКТ и дыхательного центра; отмечена также их нефро-, гемато-, гепатотоксичность [11].

Принимая во внимание все побочные эффекты, отмечаемые у пациентов, цель найти и внедрить в современную практику новые анальгетики, обладающие более безопасными и эффективными свойствами, обрела важное значение.

По данным опубликованных исследований как в медицине человека, так и в ветеринарной медицине, таким качествам отвечает неопиоидный анальгетик нефопама гидрохлорид (Контрапаин-10[®]). Данный препарат по своей структуре родственен дифенгидрамину и орфенадрину. Механизмы действия нефопама гидрохлорида (Контрапаин-10[®]) — спинальные и супраспинальные. Препарат влияет на опосредованную глутаматом нейротрансмиссию, с чем и связана его фармакодинамика. Анальгетические свойства нефопама гидрохлорида (Контрапаин-10[®]) основываются на подавлении обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, усилении нисходящих тормозных серотонинергических и норадренергических эффектов. Нефопама гидрохлорид (Контрапаин-10[®]) влияет также на глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов [10].

Препарат имеет ряд преимуществ по сравнению с анальгетиками, применяемыми в ветеринарии традиционно. Так, не выявлено его влияния на гемостаз, почечный кровоток, слизистую желудка, что является важным преимуществом при травматичных операциях, которые сопровождаются обильной кровопотерей. Также у нефопама гидрохлорида (Контрапаин-10[®]) не отмечено воздействия на перистальтику кишечника, что имеет существенное значение в послеоперационном периоде [1, 9].

Подытоживая сказанное, неопиоидный анальгетик нефопам гидрохлорид (Контрапаин-10[®]) обладает более безопасным действием, что особенно важно для животных с сопутствующими патологиями. Применение данного препарата снижает риск развития побочных эффектов; он может быть добавлен в различные рабочие комбинации лекарственных средств [12...14].

Цель исследования

Оценить эффективность применения нефопама гидрохлорида (Контрапаин-10[®]) в составе мультимодальной анальгезии в пред- и интраоперационный период у собак, а также выяснить, позволит ли применение данного препарата снизить количество используемых анестетиков в интраоперационный период.

Материалы и методы

Исследование представляет собой проспективное клиническое сравнение результатов лечения пациентов.

Для исследования были выбраны 34 собаки в возрасте от 1 года до 7 лет, массой тела от 5 до 20 кг, перенесших плановое хирургическое вмешательство низкой и средней степени тяжести, требующее

Визуальная аналоговая шкала оценки боли

Многие симптомы хронической боли неспецифичны, исключите беспокойство, плохое общее состояние и системные заболевания в рамках полного обследования

Шкала боли	Изображение	Поведение	Реакция на пальпацию	Напряжение тела
0		<ul style="list-style-type: none"> Спокойное Довольное, радостное Не проявляет интереса к ране или области операции (шва) Проявляет любопытство и интерес к окружению 	<ul style="list-style-type: none"> Спокойная реакция на пальпацию раны, области операции или другого места операции, или другого места 	<ul style="list-style-type: none"> Минимальное
1		<ul style="list-style-type: none"> Сдержанное или слегка беспокойное Легко отвлекается на окружение 	<ul style="list-style-type: none"> Реагирует на пальпацию раны, области операции или других частей тела: глядит вокруг, дрожит или скулит 	<ul style="list-style-type: none"> Лёгкое
2		<ul style="list-style-type: none"> Испытывает дискомфорт, когда отдыхает. Может хныкать или плакать, может лизать, тереть рану или место операции, когда остается без присмотра Уши висят, беспокойное выражение морды (поднятые брови, мечущийся взгляд) Не желает отвечать на зов Не стремится контактировать с людьми или окружением, но смотрит вокруг, чтобы увидеть, что происходит 	<ul style="list-style-type: none"> Вздрагивает, скулит, стонет или обороняется/отстраняется 	<ul style="list-style-type: none"> От легкого до умеренного <p>Пересмотрите план обезболивания</p>
3		<ul style="list-style-type: none"> Беспокоится, плачет, стонет, кусает или грызет рану, когда остается без присмотра Бережет рану или место операции путем изменения распределения веса (хромая, изменяя положение тела) Не желает перемещать тело или часть тела 	<ul style="list-style-type: none"> Может быть слабой (бегающий взгляд или учащенное дыхание), если собаке слишком больно, чтобы двигаться, или она терпелива Может быть сильной: собака издает резкий крик, рычит, кусается или огрызается и/или отстраняется 	<ul style="list-style-type: none"> Среднее <p>Пересмотрите план обезболивания</p>
4		<ul style="list-style-type: none"> Постоянно стонет или кричит, когда остается без присмотра Может кусать или жевать рану, при этом не склонна шевелиться Не реагирует на окружение Трудно отвлечь от боли 	<ul style="list-style-type: none"> Плачет от безболезненной пальпации (может испытывать аллодинию, нервное возбуждение или бояться усиления боли) Может реагировать агрессивно при пальпации 	<ul style="list-style-type: none"> От умеренного до тяжелого Может напрягаться, чтобы избежать болезненного движения <p>Пересмотрите план обезболивания</p>



Рис.1. Визуальная аналоговая шкала оценки боли
Visual analog pain assessment scale

персонализированного подхода с мультимодальной эффективной анальгезией.

Всем животным ежегодно проводится плановая профилактическая вакцинация. Наиболее распространенными породами были французский бульдог (n=7), стандартная такса (n=6), карликовая такса (n=5) также встречались мопс (n=4), корги (n=4), пекинес (n=3), спаниель (n=2), английский бульдог (n=1).

В исследование не включали собак с тяжелыми хроническими системными заболеваниями, с известной гиперчувствительностью к какому-либо из препаратов, входящих в состав мультимодальной анальгезии, а также к исследуемому препарату (Контрапаин-10®), с желудочно-кишечными заболеваниями, а также получавших какие-либо анальгетики до исследования (например, за день до операции).

При осмотре перед общей анестезией физический статус всех пациентов соответствовал I и II классу, согласно критериям шкалы ASA.

Всем пациентам диагностирована грыжа межпозвонкового диска в разных отделах и различной степени тяжести, с рекомендацией оперативного лечения. В качестве методов диагностики: прием/осмотр невролога с последующей МРТ. По гемодинамическим показателям все животные были стабильны.

У пациентов с диагностированной грыжей в груднопоясничном отделе оперативное вмешательство проводили по принципу гемиламинэктомии, а в шейном отделе — по методике вентральный пропил.

Животных разделили на две группы: группа А (подопытная) и группа Б (контрольная) по 17 собак в каждой.

Уровень интенсивности боли в предоперационный период определяли по ВАШ: 0 — оценивался как отличный результат, 1 — хороший, 2 — удовлетворительный, 3, 4 и более — неудовлетворительный результат (рис.).

Оперативные вмешательства проводились в условиях общей комбинированной анестезии по стандартным протоколам клиники с применением нейролептиков, средств анестезии, ненаркотических и адъювантных анальгетических препаратов. Всем животным премедикацию подбирали индивидуально, учитывая общее состояние, степень тяжести полученной травмы, породные особенности. Перед общей анестезией пациентов выдерживали на голодной диете в течение 6...10 ч, воду было рекомендовано исключить за 2 ч до поступления в клинику.

Перед оперативным вмешательством собак взвешивали и проводили клинический осмотр. Измеряли такие исходные показатели, как ЧСС, ЧДД, АД, температура тела.

Животным группы А в предоперационном периоде в схему мультимодальной аналгезии, а именно на этапе премедикации, был введен неопиоидный анальгетик центрального действия — нефопама гидрохлорид из расчета 0,3...0,5 мг/кг массы тела внутримышечно, с оценкой анальгетического эффекта, у собак группы Б был использован стандартный протокол мультимодальной аналгезии без применения нефопама гидрохлорида (табл.).

В интраоперационный период уровень боли пациентов оценивали по числовым аппаратным параметрам (основные составляющие мониторинга — это ЭКГ, ЧДД, ЧСС, неинвазивное АД, пульсоксиметрия, термометрия), а также по данным визуального мониторинга.

Физиологические показатели, боль и степень седации оценивали на протяжении всего оперативного вмешательства и фиксировали промежуточные результаты каждые 30, 60, 90, 120, 150, 180 минут. Клиническую эффективность препаратов оценивали по сумме оценок боли, общего состояния и результатов витальных параметров, зафиксированных во время оперативного вмешательства.

Результаты и обсуждение

В процессе проведения общей анестезии осложнений не было отмечено ни у одного животного, реверсия плавная и своевременная, летальных исходов не зафиксировано. В группе А отличные и хорошие результаты мультимодальной аналгезии были зафиксированы у 100 % животных как в момент операционного вмешательства, так и в ранний постоперационный период. В контрольной группе эти данные составляли — 60 % животных.

Исходные значения ЧСС и ЧДД на момент анестезиологического осмотра перед операцией не

Схема анестезиологического протокола The scheme of the anesthesiological protocol

Группа А	Группа Б
<p>Премедикация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефалоспорины: Цефазолин 30 мг/кг внутривенно • Антиэметики: Серения 1 мг/кг внутривенно • Для БХЦС: Омепразол 1 мг/кг внутривенно • Адъювантные анальгетики: Габапентин 10...20 мг/кг перорально • Гемостатические средства: Транексам 20 мг/кг внутривенно <p>Нефопама гидрохлорид 0,3...0,5 мг/кг в/м</p> <p>Индукция:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тилетамин + золазепам 2...3 мг/кг внутривенно • пропофол 4...8 мг/кг внутривенно <p>Поддержание анестезии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Севофлюран 2...3 % • дексмететомидин 0,25 мкг/кг/ч (по необходимости) ИПС внутривенно • Лидокаин 20...30 мкг/кг/мин ИПС внутривенно 	<p>Премедикация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефалоспорины: Цефазолин 30 мг/кг внутривенно • Антиэметики: Серения 1 мг/кг внутривенно • Для БХЦС: Омепразол 1 мг/кг внутривенно • Адъювантные анальгетики: Габапентин 10...20 мг/кг перорально • Гемостатические средства: Транексам 20 мг/кг внутривенно <p>Индукция:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тилетамин + золазепам 2...4 мг/кг • пропофол 4...8 мг/кг внутривенно <p>Поддержание анестезии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Севофлюран 3% • дексмететомидин 0,25...1 мкг/кг/ч (по необходимости) ИПС внутривенно • Лидокаин 30...50 мкг/кг/мин ИПС внутривенно

различались среди животных групп А и Б. После индукции ЧСС незначительно снижалось. Внутри групп не было выявлено различий в ЧСС, ЧДД во время операции. Различий в длительности операции также не было. Статистический анализ показал корреляцию ЧСС и ЧДД с наличием или отсутствием болевого синдрома. Так, при сравнении выраженности интраоперационного болевого синдрома в обеих исследуемых группах различия между группами А и Б были значительными: в группе с применением нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10[®]) животные демонстрировали более стабильное течение анестезии без выраженных изменений со стороны мониторируемых показателей. Применение нефопам гидрохлорида позволило снизить уровень боли до минимальных пороговых значений интенсивности и сохранить его неизменным на всем протяжении оперативного вмешательства. В контрольной группе Б, напротив, наблюдались периодические изменения мониторируемых показателей, изменение глубины сна, явно выраженная дрожь в послеоперационном периоде.

Пациентам в группе нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10[®]) требовались статистически значимо меньшие дозы системных анальгетических средств в сравнении с пациентами, получавшими препараты по стандартному протоколу без применения нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10[®]). Такой анальгетик-сберегающий эффект был более выражен у пациентов с сильным болевым синдромом, что, безусловно, указывает на анальгетическую эффективность препарата на основе нефопам гидрохлорида.

Заключение

Таким образом, на основе собранных статистических данных по применению нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10[®]) в комплексе мультимодальной анальгезии можно заключить, что данный препарат эффективен, а использование его обосновано. Данная анальгезия способствует качественному и безопасному обезболиванию пациентов как во время самого хирургического вмешательства, так и после операции. При этом расход опиоидных и неопиоидных анальгетиков минимален. В совокупности это способствует более результативному лечению.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиография

1. Арльт, А.В. Влияние флупиртина малеата и нефопам гидрохлорида на церебральную гемодинамику в эксперименте / А.В. Арльт // Международный научно-исследовательский журнал. — 2022. — № 6-2 (120). — С. 160-163.
2. Атанасова, С.Г. Наш подход к обезболиванию до, во время и после операций. Мультимодальная и косвенная анальгезия / С.Г. Атанасова // Материалы XII Всероссийской конференции по ветеринарной анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, 21–22 апреля 2016, Москва. — С. 82.
3. Беглова, М.В. Физиологическое обоснование применения схем мультимодальной анальгезии в ветеринарии / М.В. Беглова // Материалы Международной научной конференции молодых учёных и специалистов, посвященной 135-летию со дня рождения А.Н. Костякова / Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К.А. Тимирязева. — Москва, 2022. — С. 355-360.
4. Бофанова, Н.С., Терапии послеоперационной и посттравматической боли / Н.С. Бофанова, А.Ю. Тычков, А.В. Дятлов и др. // Российский журнал боли. — 2022. — Т. 20. — № 2. — С. 68-72.
5. Зубеев, П.С. Обезболивание в послеоперационном периоде / П.С. Зубеев, М.Н. Кудыкин // РМЖ. — 2013. — № 15. — С. 808.
6. Корнюшенков, Е.А. Общие вопросы анестезиологии и интенсивной терапии мелких домашних животных // Е.А. Корнюшенков. — М.: Сам Полиграфист, 2016. — 56 с.
7. Мэтьюс, К. Руководство WSAVA по распознаванию, оценке и лечению боли, Ч.1 / К. Мэтьюс, П.В. Кронен, Д. Ласцеллес, А. Нолан, Ш. Робертсон, П.В.М. Стигал и др. // СВМ. — 2016. — №4. — 58 с.
8. Мазитова, М.И. FAST-TRACK хирургия — мультимодальная стратегия ведения хирургических больных / М.И. Мазитова, Э.Р. Мустафин // Казан. мед. журн. — 2012. — № 5. — С. 799-802.
9. Никода, В.В. Нефопам гидрохлорид: применение анальгетика в клинической и амбулаторной практике (обзор литературы) / В.В. Никода, Э.В. Арутюнов // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. — 2022. — № 2 (15). — С. 74-82.
10. Овечкин, М.А. Роль и место нефопам (Акупан[®]) в схемах мультимодальной послеоперационной анальгезии / М.А. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2011. — №4. — С. 5-12.
11. Ягников, С.А. Сравнительная оценка безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств при лечении собак с нарушениями опорно-двигательной функции конечностей / С.А. Ягников, О.А. Кулешова, Л.С. Барсегян и др. // РВЖ. МДЖ — 2015. — № 6. — С. 18-21.
12. Gurney, M.A. Новое в современном обезболивании животных / M.A. Gurney // Journal of Small Animal Practice. Русское издание. Northwest Surgeons. — 2012. — No. 53. — С. 377-386.
13. Hunskaar, S. Involvement of central serotonergic pathway in nefopam-induced antinociception / S. Hunskaar, O. Fasmer, O. Broch // Eur. J. Pharmacol. — 1987. — Vol. 138. — pp. 77-82.
14. Kapfer, B. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia / B. Kapfer, P. Alfonsi, B. Guignard, et al. // Anesth Analg. — 2005. — Vol. 100. — pp. 169-174.