



7universum.com  
**UNIVERSUM:**

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

---

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕФОПАМА  
ДЛЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ**

***Волков Артём Александрович***

*канд. мед. наук,*

*врач анестезиолог-реаниматолог,*

*ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»,*

*РФ, г. Екатеринбург*

*E-mail: [volart@list.ru](mailto:volart@list.ru)*

***Изможерова Надежда Владимировна***

*д-р мед. наук, профессор,*

*зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии,*

*ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения и социального развития,*

*РФ, г. Екатеринбург*

*E-mail: [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru)*

***Попов Артём Анатольевич***

*д-р мед. наук,*

*доцент кафедры внутренних болезней № 2,*

*ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения и социального развития,*

*РФ, г. Екатеринбург*

*E-mail: [art\\_popov@mail.ru](mailto:art_popov@mail.ru)*

# EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NEFOPAM FOR POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT

***Volkov Artem***

*candidate of medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator,  
"Sverdlovsk regional clinical hospital № 1",  
Russia, Ekaterinburg*

***Izmozherova Nadezhda***

*doctor of medical sciences, Professor,  
head of the Department of pharmacology, clinical pharmacology,  
Ural state medical University, Ministry of health and social development,  
Russia, Ekaterinburg*

***Popov Artem***

*doctor of medical sciences,  
associate Professor of the Department of internal medicine № 2,  
Ural state medical University, Ministry of health and social development,  
Russia, Ekaterinburg*

## АННОТАЦИЯ

В работе рассматривается вопрос эффективности нефопама для послеоперационного обезболивания в хирургическом отделении в сравнении с «традиционной» схемой обезболивания.

## ABSTRACT

The research discussed the question of efficiency of nefopam for postoperative analgesia in surgical department in comparison with "traditional" scheme analgesia.

**Ключевые слова:** нефопам, послеоперационное обезболивание.

**Keywords:** nefopam, postoperative pain management.

Современный арсенал медикаментозных средств (наркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства — НПВС, нефопам, трамадол), способов анальгезии (пероральный, внутривенный, регионарный), методик (контролируемая пациентом анальгезия=patient

controlled analgesia=РСА, анальгезия по требованию) помогают если не полному избавлению от боли, то значительному её облегчению [4].

Пункт 5 статьи 19 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» гласит: «Пациент имеет право на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами» [1]. Нарушение этой статьи закона рассматривается как нарушение прав человека.

Анализ базы данных интернет-ресурса PubMed, охвативший период с января 1998 по январь 2013 гг., выявил, что хронический послеоперационный болевой синдром встречался в 10—50 % спустя 8(!) недель после операции [6].

Необходимо отметить, что наркотические анальгетики были и остаются основой лечения послеоперационного болевого синдрома. Согласно исследованию ORADE (opioid-related adverse drug events) у 20 % пациентов, получавших наркотические анальгетики в послеоперационном периоде, развились следующие осложнения: кожный зуд, задержка мочи, парез кишечника, делирий. У пожилых пациентов к выше указанным осложнениям добавлялись дыхательная недостаточность и сонное апноэ. Авторы отмечают, что наиболее выраженный болевой синдром отмечался у пациентов, перенёсших ортопедические и гинекологические операции [7].

**Цель исследования.** Сравнить эффективность нефопама для послеоперационного обезболивания с «традиционной» (анальгин 1 г и димедрол 10 мг внутривенно 3 раза в сутки) схемой, принятой в стационаре МАУ ГКБ № 40.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе МАУ ГКБ № 40. Дизайн исследования — одинарное слепое рандомизированное. Рандомизация проводилась методом конвертов. В исследование на условиях добровольного согласия было включено 100 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, разделённых на две группы, по 50 человек в каждой.

Всем пациентам была выполнена плановая лапароскопическая холецистэктомия (операция низкой травматичности); индекс здоровья по ASA

(American Society of Anesthesiologists) — II класс (пациенты с системными компенсированными расстройствами средней степени тяжести: гипертоническая болезнь, гипо- и гипертиреоз и др.). После завершения операции все пациенты были разбужены в операционной, экстубированы и транспортированы в отделение хирургии.

Критериями исключения явились: возраст  $< 18$  и  $> 60$  лет; тахикардия (ЧСС  $> 100$  в мин); мерцательная аритмия; курение; употребление наркотических веществ; алкоголизм; печёчно-клеточная и почечная недостаточность; сахарный диабет I и II типа; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе; шок (любой этиологии); показания для пребывания в отделении реанимации в течение ближайшего послеоперационного периода.

Методика послеоперационного обезболивания основной группы: за 15 минут до операции внутривенно вводился нефопам в дозе 20 мг. Спустя 4 и 8 часов после оперативного вмешательства нефопам вводился внутривенно также в дозе 20 мг.

Методика послеоперационного обезболивания контрольной группы: спустя 2, 4 и 8 часов после операции внутривенно вводились следующие препараты: анальгин 1 г, димедрол 10 мг.

Оценка эффективности обезболивания оценивалась по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), представляющей собой линейку от 0 до 10 баллов, где 0 — отсутствие боли, 10 — невыносимая боль. Оценка по ЦРШ была проведена через 2, 6 и 12 часов после операции.

Анестезиологическое пособие обеих групп: премедикация — феназепам 0,5 мг на ночь накануне операции; индукция осуществлялась дормикумом 15 мг внутривенно. Внутривенно с целью обезболивания назначался фентанил (количество фентанила указывается в мг/операцию — см. таблицу 2). Поддержание анестезии проводилось с помощью фторотана, минимальная альвеолярная концентрация (МАК) которого поддерживалась на 0,8. Миоплегия — пипекурония бромид (ардуан) в дозе 4 мг.

Анализ данных проводился с помощью ППП Statistica 6.0.

Ввиду небольшой выборки для непрерывных данных указывается медиана и 25 и 75 процентиля. Соответственно, сравнение показателей проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Динамику выраженности болевого синдрома оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Порядковые данные оценивались и сравнивались аналогичным образом.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга.

### Результаты

В результате рандомизации группы оказались неравны по половому составу: в основной группе оказалось 19 мужчин, а 25 — в контрольной группе (см. табл. 1). В то же время возраст, время операции, доза фентанила статистически значимо не различались в двух группах. Наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности послеоперационной боли у пациентов основной группы, получавшей нефопама гидрохлорид, чего нельзя сказать о группе сравнения, послеоперационная анальгезия в которой проводилась «традиционными» препаратами (см. табл. 1).

*Таблица 1.*

#### Сравнительная характеристика групп исследования

Характеристика	Основная группа (50 ЧЕЛ.)	Контрольная группа (50 ЧЕЛ.)	P
Возраст (лет)	47 (43÷51)	50 (45÷55)	0,35
Время операции (минуты)	36 (33÷45)	37 (32÷45)	0,95
Фентанил (мг)	0,4 (0,3÷0,6)	0,4 (0,3÷0,5)	0,97
ЦРШ 2 часа (баллы)	3 (2÷4)	7(6÷8)	<0,01
ЦРШ 6 часов (баллы)	4 (3÷5)	8 (7÷10)	<0,01
ЦРШ 12 часов (баллы)	5 (4÷6)	8 (7÷9)	<0,01

Нежелательная реакция в виде тошноты после введения нефопама развилась у одной пациентки спустя 12 часов. Тошнота купирована внутривенным введением метоклопрамида в дозе 10 мг. Нежелательных реакций в группе, получавших «традиционное» обезболивание,

не наблюдалось. Необходимо отметить, что пациенты обеих групп в послеоперационном периоде получали не только препараты, направленные на купирование и предотвращение болевого синдрома, но и другие: антибиотики для послеоперационной антибиотикопрофилактики, антикоагулянты, противоязвенную терапию. Таким образом, связывать случай тошноты с нефопамом мы считаем преждевременным и необоснованным (*post hoc non est propter hoc*).

### **Обсуждение**

Ранняя послеоперационная реабилитация является одной из приоритетных проблем современной медицины. Современная концепция ранней активизации пациентов после операции предполагает эффективный контроль над послеоперационной болью, тошнотой, рвотой, ознобом. Эффективное послеоперационное обезболивание позволяет не только уменьшить болевой синдром и число жалоб (в том числе и в страховые компании) пациентов, но и сократить время пребывания в стационаре [11].

Традиционно используемые в послеоперационном обезболивании анальгетики (анальгин, опиоиды) характеризуются рядом побочных эффектов, среди которых тошнота и рвота, угнетение тромбоцитарного звена гемостаза, потенциальный риск почечной недостаточности. Следует отметить, что группа сравнения получала обезболивание, не соответствующее современной международной практике, поэтому отсутствие положительной динамики болевого синдрома в этой группе было ожидаемо.

Исследование, проведённое в 2013 г., выявило увеличение частоты делирия у молодых (12—18 лет) пациентов, перенёсших операции на позвоночнике [2].

Парез кишечника встречается в 25 % случаев у пациентов, перенёсших абдоминальные операции. Рекомендации по предотвращению послеоперационного пареза (вследствие послеоперационного болевого синдрома) кишечника среди прочего включают в себя «отлучение» пациентов от наркотических анальгетиков и назначение нестероидных

противовоспалительных препаратов (при отсутствии противопоказаний) — уровень доказательства А [11].

Дыхательная недостаточность в послеоперационном периоде также связана не только с ожирением, курением, хронической обструктивной болезнью лёгких, качеством интраоперационной респираторной поддержки, анестезией и нейромышечным блоком, но и с качеством послеоперационной анальгезии [10].

Нефопам, изначально разработанный как антидепрессант, представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров, является центральным анальгетиком, при этом он обладает как спинальными, так и супраспинальными механизмами действия. Он подавляет обратный синапсосомальный захват серотонина, дофамина и норадреналина, усиливая таким образом нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Стандартная доза для в/в введения составляет 20 мг.

В трёх исследованиях 2013 г. был показан значительный опиоид-сберегающий эффект нефопама в комбинации с опиоидными анальгетиками и анальгетиками для послеоперационного обезболивания [3; 5]. Кроме того, частота послеоперационной тошноты, рвоты, мышечной дрожи, пареза кишечника была значительно ниже у пациентов, получавших в схеме послеоперационного обезболивания нефопамом [3; 5].

В ряде других исследований было показано **незначительное** улучшение анальгетического эффекта при комбинации нефопама с опиоидами, парацетамолом или нестероидными противовоспалительными препаратами, но также уменьшалось количество послеоперационных осложнений [8; 9].

Таким образом, тактика послеоперационного обезболивания с применением нефопама оказалась более эффективной, чем традиционно применяемая комбинация анальгина и димедрола.

### **Выводы**

1. Нефопам более эффективно, чем традиционная терапия, уменьшал послеоперационную боль после холецистэктомии.

2. Применение нефопама для лечения послеоперационной боли хорошо переносилось и не сопровождалось увеличением риска развития нежелательных явлений по сравнению с группой сравнения.

3. Дальнейшую оценку эффективности и безопасности нефопама необходимо проводить в сравнении с доказано эффективными методами обезболивания

### **Список литературы:**

1. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Российская газета. 2011. 23 ноября.
2. Aydogan M.S., Korkmaz M.F. et al. Pain, fentanyl consumption, and delirium in adolescents after scoliosis surgery: dexmedetomidine vs midazolam // Paediatr Anaesth. — 2013. — № 23. — P. 446—452.
3. Eremenko A.A., Sorokina L.S., Pavlov M.V. The use of central acting analgesic nefopam in postoperative analgesia in cardiac surgery patients // Anesteziol Reanimatol. — 2013. — № 2. — P. 78—82.
4. Falzone E., Hoffmann C., Keita H. Postoperative analgesia in elderly patients // Drugs Aging. — 2013. — № 30. — P. 81—90.
5. Helms O., Mariano J. et. al. Intra-operative paravertebral block for postoperative analgesia in thoracotomy patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Eur J Cardiothorac Surg. — 2011. — № 40. — P. 902—906.
6. Martinez V., Baudic S., Fletcher D. Chronic postsurgical pain // Ann Fr Anesth Reanim. — 2013. — № 32. — P. 422—435.
7. Oderda G. Challenges in the management of acute postsurgical pain // Pharmacotherapy. — 2012. — № 32. — P. 6—11.
8. Remérand F., Le Tendre C. et. al. Nefopam after total hip arthroplasty: role in multimodal analgesia // Orthop Traumatol Surg Res. — 2013. — № 99. — P. 169—174.



9. Richebé P., Picard W. et al. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* — 2013. — № 27. — P. 427—435.
10. Sasaki N., Meyer M.J., Eikermann M. Postoperative respiratory muscle dysfunction: pathophysiology and preventive strategies // *Anesthesiology.* — 2013. — № 118. — P. 961—978.
11. Vather R., Bissett I. Management of prolonged post-operative ileus: evidence-based recommendations // *ANZ J Surg.* — 2013. — № 83. — P. 319—324.

### **References:**

1. Federal Law of the Russian Federation from November 21, 2011. № 323-FZ "On the basis of the health of citizens in the Russian Federation". *Rossiiskaia gazeta.* [Russian newspaper], 2011. (In Russian).
2. Aydogan M.S., Korkmaz M.F. et al. Pain, fentanyl consumption, and delirium in adolescents after scoliosis surgery: dexmedetomidine vs midazolam. *Paediatr Anaesth.*, 2013, no. 23, pp. 446—452.
3. Eremenko A.A., Sorokina L.S., Pavlov M.V. The use of central acting analgesic nefopam in postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *Anesteziol Reanimatol.*, 2013, no. 2, pp. 78—82.
4. Falzone E., Hoffmann C., Keita H. Postoperative analgesia in elderly patients. *Drugs Aging.*, 2013, no. 30, pp. 81—90.
5. Helms O., Mariano J. Intra-operative paravertebral block for postoperative analgesia in thoracotomy patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2011, no. 40, pp. 902—906.
6. Martinez V., Baudic S., Fletcher D. Chronic postsurgical pain. *Ann Fr Anesth Reanim.*, 2013, no. 32, pp. 422—435.
7. Oderda G. Challenges in the management of acute postsurgical pain. *Pharmacotherapy*, 2012, no. 32, pp. 6—11.
8. Remérand F., Le Tendre C. Nefopam after total hip arthroplasty: role in multimodal analgesia. *Orthop Traumatol Surg Res.*, 2013, no. 99, pp. 169—174.

9. Richebé P., Picard W. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2013, no. 27, pp. 427—435.
10. Sasaki N., Meyer M.J., Eikermann M. Postoperative respiratory muscle dysfunction: pathophysiology and preventive strategies. *Anesthesiology*, 2013, no. 118, pp. 961—978.
11. Vather R., Bissett I. Management of prolonged post-operative ileus: evidence-based recommendations. *ANZ J Surg.*, 2013, no. 83, pp. 319—324.