

Рандомизированное проспективное исследование обезболивающего действия нефопама после ортопедической операции¹

B. Du Manoir², F. Aubrun³, M. Langlois², M. E. Le Guern⁴, C. Alquier⁴, M. Chauvin² и D. Fletcher²

¹Заявление об интересах. Данная работа спонсировалась компанией «Биокодекс Лабораториз», отвечающей за выпуск на рынок препарата нефопам (Акупан[®], раствор для инъекций)

²Отделение анестезиологии и реаниматологии, госпиталь Раймонда-Пуанкаре, Гарше, Франция

³Отделение анестезиологии и реаниматологии, госпиталь Питье-Сальпетриер, Париж, Франция

⁴Лаборатория «Биокодекс», Исследовательский центр, Зак де Мерсьер, Компьень, Франция

Исходная информация. Сбалансированное послеоперационное обезбоживание включает сочетание ненаркотических препаратов и опиоидов. Мы организовали обширное исследование для оценки обезболивающего действия и переносимости нефопама в сочетании его с морфином в условиях контролируемой пациентом анальгезии (КПА) после ортопедической операции.

Методы. Двести один пациент, которым планировалось провести артропластику бедра, были включены в это многоцентровое (n=24) двойное слепое рандомизированное исследование, в котором нефопам (20 мг каждые 4 часа в течение 24 часов) сравнивали с плацебо, при этом первая доза вводилась во время операции. Первичной конечной точкой исследования была суммарная доза морфина, получаемая в послеоперационном периоде при КПА в течение 24 часов. Дополнительными конечными точками исследования были количество морфина, полученного в качестве насыщающей дозы в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в течение 24 часов периода наблюдения, а также оценка боли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и вербальной шкалы боли (ВШБ), удовлетворенность пациента обезбоживанием и переносимостью препарата.

Результаты. Сравнивали две группы с учетом их характеристик и оценки боли перед операцией. Применение морфина в рамках КПА в течение 24 часов было достоверно меньше в группе нефопама по сравнению с контрольной группой (21,2 (15,3) и 27,3 (19,2) мг соответственно; P=0,02). Морфин-сберегающий эффект был выражен больше (35,1%) у пациентов с сильной болью до операции (ВАШ>30/100). На протяжении всего исследования (насыщающая доза и КПА) в группе нефопама морфин использовался в меньших количествах (34,5 (19,6) против 42,7 (23,6) мг; P=0,01). При поступлении в ОРИТ и во время нахождения в ОРИТ болевые ощущения по ВАШ были значительно меньшими в группе нефопама по сравнению с группой плацебо (P=0,002 и 0,04 соответственно). Удовлетворенность пациента была одинаковой для групп нефопама и плацебо.

Выводы. В сочетании с КПА морфином нефопам обеспечивает значительный морфин-сберегающий эффект с более низкими показателями болевых ощущений непосредственно после операции при отсутствии серьезных побочных эффектов. По-видимому, это обезболивающее действие особенно выражено у пациентов с сильной болью до операции.

British Journal of Anaesthesia 2003; 91: 836-41

Ключевые слова: анальгезия, сбалансированная; анальгезия, контролируемая пациентом; неопиоидные анальгетики, нефопам; осложнения, гипералгезия.

Принято в печать: 15 июня 2003 года

Послеоперационная анальгезия необходима для достижения пациентом комфорта и послеоперационной реабилитации. Поскольку при применении по отдельности опиоиды могут вызвать побочные эффекты и обладают ограниченным обезболивающим действием, было предложено использовать комбинации анальгетиков для улучшения качества анальгезии и ограничения побочных эффектов.¹ Применяться подобным образом могут только несколько ненаркотических анальгетиков (например, ацетаминофен, неселективные нестероидные противовоспалительные препараты и селективные ингибиторы циклооксигеназы²). Нефопам имеет другую химическую структуру и фармакологически не связан с известными на данный момент анальгетиками.² В Европе он используется в виде в/в инъекций и внутрь с 1976 года, а во Франции он стал доступным для в/в введения с 1981 года. Нефопам — это рацемическая смесь двух энантиомеров³, являющаяся ненаркотическим анальгетиком центрального действия. Механизмы его действия изучены не до конца, но анализ *in vitro* на животных моделях выявил ингибирование обратного захвата серотонина и норэпинефрина.⁴ Недавно было доказано ингибирующее действие нефопама на экспрессию активируемого антигенами спинального белка c-Fos.⁵ Интенсивное ингибирование ноцицептивного рефлекса у здоровых добровольцев подтверждает центральное действие нефопама.⁶ Преимуществом нефопама является отсутствие воздействия на агрегацию тромбоцитов и угнетающего воздействия на центральную нервную систему.^{7, 8} Описаны редкие случаи передозировки с летальным исходом пероральной формы

препарата, которые характеризовались развитием судорог и аритмии.^{9,10} Вследствие своего симпатомиметического действия препарат противопоказан пациентам с недостаточностью резерва коронарного кровообращения, простатитом и/или глаукомой. Нефопам вызывает незначительные побочные эффекты (тошноту, головокружение и повышенное потоотделение) у 15 - 30% пациентов, получавших лечение этим препаратом.

Несмотря на доступность препарата в течение многих лет, клинических данных по обезболивающему действию и переносимости нефопама для в/в инъекций для облегчения послеоперационной боли недостаточно. До 1990 года большинство исследований оценивало обезболивающее действие препарата при однократном применении внутрь или внутримышечно.¹¹⁻¹⁵

Результаты данных исследований показали, что обезболивающее действие 20 мг нефопама эквивалентно 50 мг меперидина или 6-12 мг морфина. Однако только в нескольких исследованиях оценивался многократный прием нефопама.^{16,17} После хирургического вмешательства на органах брюшной полости в/м введение 80 мг нефопама позволило снизить потребление морфина в течение 24 часов на 30% без ущерба для обезболивания, при этом препарат хорошо переносился.¹⁶ В более позднем открытом исследовании сравнивали в/в введение нефопама и в/в введение пропачетамола и плацебо в дополнение к контролируемой пациентом анальгезии морфином в течение 24 часов у пациентов после гепатоэктомии.¹⁷ При применении нефопама наблюдался более выраженный морфин-сберегающий эффект и меньшее количество случаев тошноты и рвоты по сравнению с пропачетамолом.

Цель данного исследования — в рамках крупного двойного слепого рандомизированного исследования подтвердить обезболивающее действие и хорошую переносимость нефопама при в/в введении в сочетании с морфином в ходе контролируемой пациентом анальгезии (КПА) после ортопедической операции.

Методы

Отбор и рандомизация пациентов

После получения одобрения этического комитета и письменного информированного согласия пациента 201 пациент, у которого была запланирована операция артропластики бедра, был включен в это многоцентровое (n=24) двойное слепое рандомизированное исследование нефопама по сравнению с плацебо. Для того чтобы быть включенным в исследование, пациенты должны были быть в возрасте от 18 до 75 лет, иметь показатели ASA от I до III и нуждаться в замещении бедренного сустава оперативным методом под общей анестезией.

Критериями исключения были передний оперативный доступ, операция под регионарной анестезией, наличие противопоказаний к нефопаму или морфину, тяжелая сердечная патология, почечная или печеночная недостаточность, предоперационное применение анальгетиков (кортикостероидов, опиоидов). Перед началом исследования был установлен сбалансированный по центрам рандомизационный список, и каждый центр последовательно набирал и распределял по группам пациентов.

После включения в исследование для всех пациентов определялся уровень интенсивности болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, с крайними пунктами «нет боли» и «сильнейшая боль, которую только можно представить») и вербальной шкале боли (ВШБ: 0=нет боли, 1=лёгкая боль, 2=умеренная боль, 3=интенсивная боль). Все пациенты, которые хотя бы один раз получали исследуемый препарат, были включены в анализ безопасности (популяция для анализа переносимости препарата). Те из них, кто принимал участие в периоде КПА, были включены в анализ в соответствии с назначенным вмешательством. Популяция по протоколу (ПП) исключала тех пациентов, начавших получать лечение (НПЛ), у которых наблюдались значительные отклонения от протокола.

Анестезия

Все пациенты проходили премедикацию гидрокортизоном внутрь 1-2 мг/кг⁻¹. Введение в анестезию проводили комбинацией тиопентала или пропофола, атракуриума, венокуриума или сукцинилхолина и суфентанила (0,2 – 0,3 мкг/кг⁻¹). Проводили эндотрахеальную интубацию и поддерживали анестезию с помощью смеси кислорода и закиси азота, а также изофлюрана. По

усмотрению анестезиолога позволялось введение суфентанила; последнюю инъекцию проводили перед началом наложения глубоких швов на рану. Экстубацию проводили в течение часа после ушивания раны.

Назначение обезболивающего препарата

В соответствии с распределением в определенную группу, пациенты получали каждые 4 часа либо нефопам в/в в дозировке 20 мг, либо плацебо, разведенное на декстрозе 5%, 100 мл. Первую дозу вводили инфузионно в течение 15 минут в операционной в период наложения глубоких швов. Последующие пять доз вводили инфузионно в течение 30 минут. Для каждого пациента исследование заканчивалось через 24 часа после введения первой дозы.

После прибытия в отделение реанимации и неотложной терапии (ОРИТ) пациенты оценивали боль каждые 5 минут с использованием простой вербальной шкалы боли (ВШБ). Если оценка была более 2, пациенты до 65 лет получали 3 мг морфина, а более пожилые пациенты получали 2 мг каждые 5 минут, если это позволяла частота дыхания (ЧД>10 дыхательных движений в минуту) и уровень седации, до тех пор, пока не достигали ВШБ 0 или 1. Уровень седации оценивали по следующей шкале: 0 = нет седации; 1 = преходящая сонливость; 2 = пациент сонный, но его можно разбудить вербальным сигналом; 3 = невозможно разбудить пациента только вербальным сигналом.

После достижения ВШБ<1, самопроизвольно или после введения насыщающей дозы морфина, начинали проведение КПА морфином (1-мг болюс, интервал между болюсами 8 минут, отсутствие непрерывной инфузии). Если такого контроля боли оказывалось недостаточно, болюсную дозу увеличивали до 1,5 мг. Однако при ВШБ>2, продолжающейся более 1 часа при проведении КПА морфином, насыщающая доза считалась несостоятельной, и пациента исключали из исследования.

Контроль боли в послеоперационном периоде и оценка

Для оценки боли в покое и в движении использовали описанную выше простую ВШБ и 100 мм ВАШ. Интенсивность боли оценивали до введения насыщающей дозы и каждые 5 минут во время титрационного периода, каждые 4 часа (непосредственно перед введением нефопама или плацебо) в течение 24 часов. Также фиксировали дозы морфина, вводимые во время титрации и в процессе КПА. В ходе каждой оценки фиксировали место боли и имеющиеся побочные эффекты (некоторые из них встречались систематически: тошнота, рвота, жжение, задержка мочеиспускания, сонливость). Для количественного определения этих побочных эффектов использовали следующую шкалу: 0 = нет; 1 = незначительные, не требующие лечения; 2 = требуется лечение. Подобным образом контролировали частоту дыхания. Угнетением дыхания считали ЧД>10 дыхательных движений в минуту и уровень седации, равный 3. Первичной конечной точкой данного исследования была суммарная доза морфина, которую пациент получал в течение 24 часов послеоперационного периода в ходе КПА. Вторичными конечными точками были количество морфина, полученное в течение 24 часов периода наблюдения, количество, полученное при титрации, оценки боли по ВАШ и ВШБ, общая оценка пациента его удовлетворенности обезболиванием в конце исследования и переносимость препарата.

Статистический анализ

Клинически значимым морфин-сберегающим эффектом считали 15 мг в течение 24 часов. В соответствии с предыдущими данными (СО 30)¹⁸ для α -риска 0,05 и β -риска 0,10 было необходимо включить в исследование хотя бы 86 пациентов в каждую группу. Было решено включить 200 пациентов с учетом выбывающих.

Характеристики пациентов в группах нефопама и плацебо сравнивали с использованием точного критерия Фишера для качественных переменных, критерия Стьюдента для количественных переменных или определяли непараметрический критерий, когда получали аномальное распределение значений. Результаты выражены в средних значениях (СО) или в числовых значениях (%).

В основном анализе сравнивали количество морфина, потребляемое в ходе КПА на протяжении 24 часов, с использованием критерия Стьюдента для популяций НПЛ и ПП. Вторичные параметры анализировались таким же методом. Также анализировали эффективность лечения после

корректировки предполагаемых прогностических факторов (насыщающая доза морфина, введенная в ОРИТ, продолжительность хирургического вмешательства). Для этого применяли общую линейную модель, которая включала фиксированный фактор (группа лечения), случайные факторы (центр и центр x взаимодействие между группами) и прогностические факторы (качественные и количественные). В случае отсутствия значимости результата ($P>0,05$) такое взаимодействие удаляли из модели. Переносимость препарата анализировали описательным методом, а степень тяжести побочных эффектов в двух группах лечения сравнивали с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

Характеристики пациентов и клинические переменные

Один пациент из группы плацебо был исключен из исследования в начале хирургического вмешательства, до введения исследуемого препарата. Это произошло по требованию хирурга, который считал необходимым прописать пациенту нестероидный противовоспалительный препарат (не разрешено протоколом исследования) в связи с тяжелой кальцификацией сустава. Вследствие этого популяция для оценки безопасности препарата (переносимости) составила 200 пациентов (98 в группе нефопама и 102 в группе плацебо).

Помимо этого, у 17 пациентов были выявлены серьезные отклонения от протокола (неправильное назначение препарата для оценки, использование другого анальгетика, возраст старше 76 лет, слишком раннее проведение окончательной оценки, т. е. ранее 24 часов). Для популяции, в которой оценивалась переносимость препарата, в начале исследования показатели групп были сравнимы, особенно в отношении предоперационной оценки болевых ощущений (Таблица 1). Характеристики пациентов были схожи, за исключением индекса массы тела, который был немного выше в группе плацебо (27,4 против 27,5; $P=0,052$).

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование ($n=200$). Даны средние значения (СО) или числовые значения (%). Обе группы были сопоставимы по всем оцениваемым показателям; только индекс массы тела имел тенденцию к значимым различиям ($P=0,052$)

Характеристика	Группа нефопама ($n=98$)	Группа плацебо ($n=102$)	<i>P</i>
Мужчины: кол-во (%)	54 (55,1)	48 (47,1)	0,26
Возраст (лет): среднее (СО)	63,0 (9,5)	62,1 (9,3)	0,41
Вес (кг): среднее (СО)	74,7 (4,2)	75,8 (14,5)	0,59
Рост (см): среднее (СО)	168,0 (9,5)	166,0 (8,7)	0,13
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{см}^2$): среднее (СО)	26,4 (4,1)	27,5 (4,6)	0,052
Показатель интенсивности боли до операции			
ВШБ: среднее (СО)	($n=98$)	($n=101$)	0,91
Нет боли	27 (27,6)	19 (18,8)	
Лёгкая боль	26 (26,5)	41 (40,6)	
Умеренная боль	34 (34,7)	31 (30,7)	
Интенсивная боль	11 (11,2)	10 (9,9)	
ВАШ	($n=87$)	($n=97$)	0,42
Средний (СО) показатель (мм)	27,7 (24,9)	29,4 (22,6)	
ВАШ < 30 мм: кол-во (%)	49 (56,3)	59 (60,8)	
ВАШ > 30 мм: кол-во (%)	38 (43,7)	38 (39,2)	

Эффективность

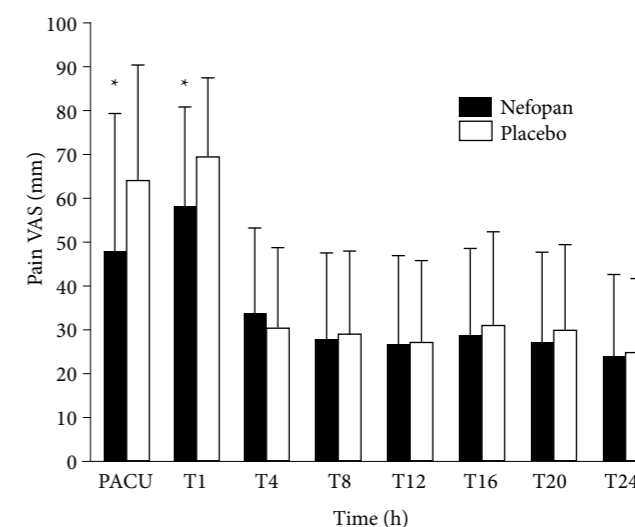
Основной анализ эффективности проводили в популяции НПЛ, состоявшей из 183 пациентов (93 в группе нефопама; 90 в группе плацебо). Количество морфина, назначаемого в ходе КПА в течение 24 часов, было значительно ниже в группе нефопама по сравнению с группой получавших плацебо (21,2 (15,3) и 27,3 (19,2) мг соответственно; $P=0,02$; т. е. на 22,3% меньше для группы нефопама). За весь период исследования (насыщающая доза и КПА) потребление морфина также было значительно ниже в сочетании с нефопамом (34,5 (19,6) против 42,7 (23,6) мг; $P=0,01$; т. е. на 19,2% меньше для группы

нефопама). Хотя потребление морфина в каждый период времени было всегда ниже для группы нефопама (варьировалось от -6 (T0-4; часов после интраоперационного введения первой дозы нефопама) до -31 (T20-24)), по сравнению с плацебо, только общее различие между группами достигло статистической значимости ($P=0,03$). Этот морфин-сберегающий эффект был даже более выражен у пациентов с сильными предоперационными болями: 35,1% среди популяции с показателями ВАШ больше 30 мм до операции (нефопама 19,2(14,2); плацебо 29,6 (19,2) мг; $P=0,01$).

Изучение влияния нескольких факторов на введение морфина в ходе КПА показало, что количество самостоятельно введенного морфина зависело от насыщающей дозы морфина, введенной в ОРИТ ($P=0,004$), без устранения различий между двумя группами. Длительность оперативного вмешательства не оказывала статистически значимого влияния на потребление морфина в ходе КПА. Во время периода титрации потребление морфина было ниже в группе нефопама, но с незначительной разницей (нефопама 13,3 (10,2) мг; плацебо 15,4 (9,5) мг; $P=0,15$). Время до первой необходимости КПА для обезболивания было примерно одинаковым в двух группах (нефопама 74 (43) мин; плацебо 68 (36) мин).

Исходные показатели оценки боли по ВАШ, которую проводили в покое через 1 час в ОРИТ и в течение всего периода нахождения в ОРИТ, были значительно ниже для группы нефопама ($P=0,002$, $P=0,03$ и $P=0,044$ соответственно) (Рис.1). В отличие от этого, показатели боли в покое и при движении (данные не показаны) во время КПА были сопоставимы для обеих групп. Общий уровень удовлетворенности пациента качеством облегчения боли был также схож в двух группах.

Хотя наблюдалось влияние характеристик центра, в каждом центре условия были однородными. В разных центрах наблюдались вариации результатов в отношении потребления морфина в ходе КПА. Морфин-сберегающий эффект был более выражен в центрах, которые включали более восьми пациентов, и достигал 35% для данной конкретной субпопуляции, и 54% у пациентов, для которых показатели болевых ощущений перед операцией по ВАШ были больше 30 мм.



Pain VAS score (mm)	ВАШ оценки боли (мм)
Nefopam	Нефопама
Placebo	Плацебо
PACU	ОРИТ
Time (h)	Время (ч)

Рис.1. ВАШ оценки боли (средние значения и СО), по оценке в покое в различные моменты времени в течение 24-часового периода наблюдения. ОРИТ (отделение реанимации и интенсивной терапии) оценка: * $P<0,05$. T1, T4, T8, T12, T16, T20, T24 — моменты времени (ч) после интраоперационного введения первой дозы нефопама.

Безопасность

Переносимость нефопама была сравнима с таковой плацебо. Частота развития седативного эффекта была одинаковой в обеих группах. Нежелательные явления встречались часто, но были типичными для послеоперационного периода (сонливость, тошнота, рвота, острая задержка мочеиспускания). В группе нефопама не было выявлено повышения частоты развития побочных эффектов (Таблица 2). Более того, у 79,6% этих пациентов возникало хотя бы одно нежелательное явление (в сумме 183), по сравнению 87,3% среди пациентов, получавших плацебо (всего 213 случаев). В целом, наиболее частыми нежелательными явлениями (всего, в обеих группах) были: сонливость (у 58,5% пациентов), тошнота (40,5%), рвота (20%) и задержка мочеиспускания (24%). Тяжесть этих побочных эффектов была схожа в обеих группах (Таблица 2). Повышенное потоотделение наблюдалось у пяти и двух пациентов из групп нефопама и плацебо соответственно. В группе плацебо зафиксированы два тяжелых побочных эффекта и четыре явления, приведших к исключению пациентов из исследования.

Таблица 2. Основные или наиболее частые побочные эффекты, зафиксированные для пациентов, получающих нефопам (n=102) или плацебо (n=102) в течение 24 часов после операции, приведенные по мере возрастания их тяжести. Минимальные побочные эффекты не требуют никакого лечения. Побочные эффекты средней и тяжелой степени тяжести требуют вмешательства, т. е. исключения из исследования, изменения дозы препарата или симптоматического лечения. Между группами не обнаружено статистически значимых различий.

Побочный эффект	Отсутствуют				Минимальные				Средней и тяжелой степени			
	Нефопам		Плацебо		Нефопам		Плацебо		Нефопам		Плацебо	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Сонливость	40	40,8	43	42,2	58	59,2	59	57,8	-	-	-	-
Тошнота	59	60,2	60	58,8	27	27,6	26	25,5	16	16,3	19	18,6
Задержка мочеиспускания	74	75,5	78	76,5	8	8,2	13	12,7	16	16,3	11	10,8
Рвота	77	78,6	83	81,4	9	9,2	14	13,7	12	12,2	6	5,9
Жжение	96	98	94	92,2	2	2,0	7	6,9	-	-	1	1,0
Повышенное потоотделение	93	94,9	100	98,0	5	5,1	2	2,0	-	-	-	-

Обсуждение

Наше исследование показывает, что нефопам при назначении в/в в течение 24 часов обеспечивает достоверный морфин-сберегающий эффект с улучшением контроля болевых ощущений в ближайший послеоперационный период, при этом побочные эффекты, связанные с нефопамом, отсутствуют. Поскольку в разных центрах наблюдались вариации во введении дозы морфина во время фазы титрации и были зафиксированы многочисленные отклонения от протокола, было решено во время слепой фазы анализировать морфин-сберегающий эффект по количеству морфина, потребленного в ходе КПА и считать его главным критерием. Этот морфин-сберегающий эффект составил 22% и был близок по значению к аналогичному показателю для общего потребления морфина (19%). Морфин-сберегающий эффект для КПА за 24 часа при в/в введении нефопама (20 мг каждые 4 часа начиная с окончания операции) в открытом исследовании составил 50% после гепатэктомии.¹⁷ После в/м введения нефопама в дозе 20 мг каждые 6 часов, начиная введение перед операцией, морфин-сберегающий эффект составил 30% в течение 24 часов и 50% в течение непосредственного послеоперационного периода.¹⁶ Таким образом, общий морфин-сберегающий эффект нефопама варьируется от 20 до 50%, в зависимости от вида хирургического вмешательства и методологии применения, и соответствует таковому для других ненаркотических анальгетиков, таких как парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты.¹⁹ В нашем исследовании данное действие изменялось в зависимости от показателя болевых ощущений пациента в предоперационный период. Ранее среди подобных пациентов, подвергавшихся операционному вмешательству, было отмечено, что интенсивность предоперационной боли является прогностическим фактором для послеоперационных требований к обезболиванию.²⁰ В нашем исследовании на использование КПА морфином не влияла интенсивность предоперационной боли. Однако одно из соответствующих наблюдений показало, что морфин-сберегающий эффект был больше у пациентов с более интенсивной предоперационной болью.

Этот результат наталкивает на мысль, что нефопам может быть особо эффективным у таких пациентов. Количество анальгетика, используемое после хирургического вмешательства, возможно, зависит от вида предоперационной боли и наличия гиперальгезии.^{20,21} У наших пациентов интенсивная предоперационная боль могла вызвать предоперационную сенсibilизацию центральной нервной системы, которая могла усилить центральное действие нефопама посредством спинальных и супраспинальных механизмов моноаминергической модуляции боли.⁵

Показатели интенсивности боли у пациентов, принимавших нефопам, были достоверно ниже после поступления их в ОРИТ и через 1 час. Это изыскание подтверждает необходимость первого введения нефопама во время ушивания раны. Насколько нам известно, такое положительное действие было ранее показано только при интраоперационном введении кетопрофена, другого ненаркотического анальгетика.²² Насыщающая доза морфина в ОРИТ была ниже, но незначительно. Как было указано выше, такое отсутствие различий может отражать значительную вариабельность доз морфина, вводимых в течение этой фазы. Тот факт, что показатели интенсивности боли не изменялись во время КПА, указывает на правильное использование пациентом устройства. Mimos с соавт.¹⁷ первыми заметили небольшое снижение показателей интенсивности боли в некоторые моменты времени, но это не было случаем анальгезии, контролируемой пациентом в/в введением комбинации морфина с парацетамолом или другими нестероидными противовоспалительными препаратами, в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2.^{1,23,24} Только в нескольких исследованиях были описаны случаи снижения показателей интенсивности боли, обусловленные введением комбинации морфина с ненаркотическими анальгетиками или нестероидными противовоспалительными препаратами.^{22,25}

Раньше с применением нефопама связывали 15-30%-ную частоту возникновения незначительных побочных эффектов, особенно тошноты, головокружения и повышенной потливости.² Эти явления, даже будучи незначительными, привели к некоторой осторожности в применении этого препарата, когда он появился в 1970-х годах во Франции. В нашем исследовании возникли четыре серьезных нежелательных явления в группе плацебо, которые привели к исключению пациентов из исследования. Наши данные не подтверждают высокую частоту возникновения незначительных побочных эффектов, связанных с приемом нефопама, поскольку общее количество для нефопама и плацебо было схожим. Это сходство может указывать на зависимость от способа назначения (первое введение проводится пациенту под наркозом, затем посредством медленной в/в инфузии в течение 30 минут). Точнее говоря, в нашем исследовании, в отличие от другого,¹⁷ частота возникновения повышенного потоотделения не была более высокой при приеме нефопама. У нас нет точного объяснения для таких низких показателей частоты возникновения повышенного потоотделения, кроме как другой вид хирургического вмешательства. Как сообщают Mimos с соавт.,¹⁷ а также другие авторы, анализирующие действие комбинации ненаркотических анальгетиков с в/в КПА морфином, хотя нефопам не усиливал побочные эффекты, морфин-сберегающий эффект не был достаточным для снижения частоты возникновения тошноты.^{1,19} Что характерно, снижения частоты побочных эффектов, связанных с приемом морфина, никогда не достигали с помощью парацетамола в комбинации с в/в КПА морфином, и только несколько докладов сообщают о том, что частота возникновения тошноты и рвоты снизилась при сочетании морфина с нестероидными противовоспалительными препаратами.^{1,19}

Ограниченная эффективность ненаркотических анальгетиков в комбинации с морфином в отношении частоты возникновения побочных эффектов и качества обезбоживания может привести к возникновению у некоторых авторов вопроса об обоснованности концепции сбалансированной анальгезии.²⁶ Однако незначительное воздействие является отчасти результатом недостатка мощности большинства имеющихся данных, поскольку в большую часть исследований было включено слишком мало пациентов. Для освещения этой проблемы необходимо провести контролируемые клинические исследования по изучению морфин-сберегающего эффекта новых ненаркотических анальгетиков, желательного с многократным введением анальгетиков и обоснованно большой популяцией пациентов. Наши изыскания ясно продемонстрировали как преимущества (т. е. низкие показатели интенсивности боли в ОРИТ и морфин-сберегающий эффект), так и недостатки сбалансированной анальгезии (отсутствие снижения частоты возникновения побочных эффектов, отсутствие постоянного снижения показателей интенсивности боли). Одним из возможных путей повышения обезболивающего действия нефопама видится комбинация его с другим ненаркотическим анальгетиком, например, нестероидным противовоспалительным препаратом. Фактически, было показано, что взаимодействие препаратов

нефопам - кетопрофен является синергичным.²⁷ Этот эффект синергизма предполагает, что такая комбинация препаратов с в/в контролируемой пациентом анальгезией морфином может повлиять на качество обезболивания, так же, как было ранее достигнуто с помощью парацетамола и нестероидного противовоспалительного препарата.¹⁹

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить других исследователей группы «Немо»: Д-ра Michel Adloff (Безансон), Д-ра Laurent Belles (Эврё), Д-ра Claudine Sauhere (Тулуза), Д-ра Jean-Marc Debue (Париж), Д-ра Francois D'Hailly (Пуасси), Д-ра Marco Duret (Бордо), Д-ра Jean-Francois Feauveaux (Тур), Д-ра Raquerette Fidele (Париж), Д-ра Alain Gilton (Кретеи), Д-ра Frederic Guirimand (Булонь-Бийанкур), Д-ра Xavier Kieffer (Ле Шене), Pr Marie-Claire Laxenaire (Нанси), Д-ра Alain Le Naoures (Ренн), Д-ра Marie-Helene Letendart (Сен-Сольв), Д-ра John Lew Yan Foon (Кемпер), Д-ра Jean-Francois Loriferne (Бри-Сюр-Марн), Д-ра Philippe Mascare (Леон), Pr Jean Marty (Клиши-ла-Гаренн), Д-ра Adolphe Montefiore (Вильнёв-Сен-Жорж), Д-ра Richard Normand (Анси), Д-ра Gilbert Patroni (Миме), Д-ра Jean-Pierre Wemama (Лилль). Мы также благодарим д-ра Dominique Moyses (статистический анализ), Gerard Meugnot и Christian Musial (за помощь в периоде наблюдения в исследовании) и Жанет Якобсон (перевод).

Список литературы

- ¹ Kehlet H, Dahl JB. The value of 'multimodal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77:1048-56
- ² Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980; 19: 249-67
- ³ Mather GG, Labroo R, Le Guern ME, Lepage F, Gillardin JM, Levy RH. Nefopam enantiomers: preclinical pharmacology/toxicology and pharmacokinetic characteristics in healthy subjects after intravenous administration. *Chirality* 2000; 12: 153-9
- ⁴ Rosland JH, 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
- ⁵ Buritova J, Besson JM. Effects of nefopam on the spinal nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat. *Eur J Pharmacol* 2002; 441: 67-74
- ⁶ Guirimand F, Dupont X, Bouhassira D, Brasseur L, Chauvin M. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (R(III)) reflex in humans. *Pain* 1999; 80: 399-404
- ⁷ Bhatt AM, Pleuvry BJ, Maddison SE. Respiratory and metabolic effects of oral nefopam in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 209-11
- ⁸ Dordoni PL, Della Ventura M, Stefanelli A, et al. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function. *Anaesthesia* 1994; 49: 1046-9
- ⁹ Urwin SC, Smith HS. Fatal nefopam overdose. *Br J Anaesth* 1999; 83: 501-2
- ¹⁰ Tracqui A, Berthelon L, Ludes B. Fatal overdose with nefopam (Acupan). *J Anal Toxicol* 2002; 26: 239-43
- ¹¹ Hedges A, Wadsworth J, Turner P. A double-blind comparison of nefopam and placebo in post-operative pain. *Curr Med Res Opin* 1978; 5: 614-7
- ¹² Trop D, Kenny L, Grad BR. Comparison of nefopam hydrochloride and propoxyphene hydrochloride in the treatment of postoperative pain. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26:296-304
- ¹³ Beaver WT, Feise GA. A comparison of the analgesic effect of intramuscular nefopam and morphine in patients with postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 579-91
- ¹⁴ Sunshine A, Laska E. Nefopam and morphine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 530-4
- ¹⁵ Tigerstedt I, Sipponen J, Tammisto T, Turunen M. Comparison of nefopam and pethidine in postoperative pain. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1133-8
- ¹⁶ McLintock TT, Kenny GN, Howie JC, McArdle CS, 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
- ¹⁷ Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001; 56: 520-5
- ¹⁸ Fletcher D, Zetlaoui P, Monin S, et al. Influence of timing on the analgesic effect of intravenous ketorolac after orthopedic surgery. *Pain* 1995; 61: 291-7

¹⁹ Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88:199-214

²⁰ Slappendel R, Weber EW, Bugter ML, Dirksen R. The intensity of preoperative pain is directly correlated with the amount of morphine needed for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 146-8

²¹ Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Arendt-Nielsen L. Preoperative back pain is associated with diverse manifestations of central neuroplasticity. *Pain* 2002; 97: 189-94

²² Fletcher D, Negre I, Barbin C, et al. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 479-85

²³ Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66: 703-12

²⁴ Tang J, Li S, White PF, et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002; 96: 1305-9

²⁵ Grass JA, Sakima NT, Valley M, et al. Assessment of ketorolac as an adjuvant to fentanyl patient-controlled epidural analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology* 1993; 78: 642-8

²⁶ Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain? *Drugs* 1999; 58:793-7

²⁷ Maaliki H, Delage N, Mazoit JX, Benhamou D. Synergie de l'association nefopam-ketoprofene en periode postoperative. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21 (Suppl. 2): R393

УПРАВЛЕНИЕ ПОСТОПЕРАЦИОННОЙ БОЛЬЮ



АКУПАН®-БИОКОДЕКС
НЕФОПАМ

Препарат с оригинальным механизмом действия для мультимодальной анальгезии у пациентов с послеоперационной болью

АКУПАН®-БИОКОДЕКС на практике:

- Мощное анальгетическое действие⁽²⁾
- Подходит для любых оперативных вмешательств⁽³⁾
- Рекомендовано медленное введение⁽³⁾
- Эффективно сочетается с НПВС^(4,5), парацетамолом^(6,4) и морфином⁽⁷⁾

5 ампул по 20 мг | 2 мл
Раствор для инфузий (внутривенных и внутримышечных)
РУ № ЛП-000181 от 20.01.2011г



ООО «БИОКОДЕКС» 119019, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 21.
Тел.: (495) 781 26 80, факс: (495) 781-26-81. www.biocodex.ru

BIOCODEX

1. Recommendations formalisées d'experts 2008 : Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant – Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 27 (2008) 1035-1041.
2. Evans MS et al. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. Br J Anaesth. 2008 Nov;101(5):610-7.
3. Инструкция по применению. РУ № ЛП-000181 от 20.01.2011г.
4. Hamdi M. et al. Compatibility and stability of binary mixtures of acetaminophen, nefopam, ketoprofen and ketamine in infusion solutions. European Journal of Anaesthesiology 2009, Vol 26 No 1. Abdominal surgery by laparotomy : continuous intravenous injection Acupan® 80mg per 24h.
5. Delage N. et al. Median Effective Dose (ED 50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. Anesthesiology 2005; 102: 1211-16.
6. Tramoni G. et al. Morphine-sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy. Eur. J. Anaesthesiol. 2003; 20: 990-2.
7. Du Manoir B. et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. Br. J. Anaesth. 2003; 91: 836-41.