

Нефопам как компонент мультимодального послеоперационного обезбоживания: результат в группе больных, оперированных по поводу опухолей головы и шеи в рамках многоцентрового исследования

В. В. Баландин, Е. С. Горобец

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, 115478, Москва

**Nefopam as a component of multimodal postoperative analgesia: the result in the group of patients
undergone surgery for head and neck tumors in context of multicenter trial**

V. V. Balandin, E. S. Gorobets

FSBI "N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center" RAMS, 115478, Moscow

С целью оценки эффективности препарата нефопам при лечении послеоперационного болевого синдрома проведено неинтервенционное проспективное многоцентровое исследование у 200 пациентов на базе 8 ведущих исследовательских центров РФ. В эту когорту входила группа из 25 взрослых пациентов, оперированных по поводу опухолей головы и шеи в РОНЦ им. Н. Н. Блохина. В течение 3 сут всем больным проводили обезбоживание по схеме – нефопам 20 мг в/м за 30 мин до завершения операции, далее каждые 8 ч в комбинации с НПВП: кетопрофен 100 мг в/в за 10 мин до завершения операции, далее 100 мг в/м каждые 8–12 ч. Для оценки обезбоживания использовали 10-балльную визуально-аналоговую шкалу. Дополнительное обезбоживание потребовали 5 пациентов в операционные сутки (боль 4–6 баллов), однократно вводили трамадол 100 мг (2 больным) и парацетамол 1 г (3 больным). На 1-е послеоперационные сутки дополнительно обезболили парацетамолом 1 пациента (боль – 4 балла). Побочные реакции в виде тахикардии, тошноты, потливости выявлены у 2 больных, посленаркозный озноб у 1 больного. На основании исследования сделан вывод об эффективности и безопасности нефопама как компонента послеоперационного мультимодального обезбоживания. *Ключевые слова:* нефопам, кетопрофен, многоцентровое исследование, мультимодальная послеоперационная аналгезия, опухоли головы и шеи.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (2): 05–08

The goal of the study was to evaluate the affectivity of nefopam in postoperative pain management. Two hundred patients were enrolled into the prospective multicenter study on the base of 8 leading research centers of Russian Federation. The cohort includes 25 adult patients undergone surgery for head and neck tumors from Blokhin Russian Oncologic Research Center. All patient received analgesia for 3 postoperative days along the following scheme: nefopam 20mg i.v. 30 min before the end of the surgery, then every 8 hours combination of nefopam and NSAID. Visual-analogical 10-ball scale was used to evaluate analgesia. The results of the study suppose effectiveness and safety of nefopam as a component of postoperative multimodal analgesia. *Keywords:* nefopam, ketoprofene, multicenter study, multimodal postoperative analgesia, head and neck tumors.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (2): 05–08 (In Russ.)

Проблема послеоперационного обезбоживания остается высокоактуальной для российских клиник. Согласно данным литературы, от 30 до 75% пациентов испытывают выраженную боль в послеоперационный период [1, 2]. С одной стороны, причиной этой актуальности является недооценка роли адекватного обезбоживания после операции участниками лечебного процесса: хирургами, анестезиологами-реаниматологами, средним медицинским персоналом. Слова «вам же сделали

операцию, поэтому должно болеть» довольно часто можно услышать даже в ведущих российских хирургических клиниках. С другой стороны, назначение в послеоперационном периоде традиционных схем обезбоживания, включающих в основном наркотические аналгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сопровождается общеизвестными побочными эффектами, такими как депрессия дыхания, тошнота и рвота, ulcerогенное воздействие на ЖКТ, угнетение тромбоцитарного звена гемостаза, риск почечной недостаточности и т. д. [1, 3]. Все это требует разработки альтернативных схем послеоперационного обезбоживания, соответствующих

Для корреспонденции:

Горобец Евгений Соломонович, e-mail: egorobets@mail.ru

Correspondence to:

Evgeniy Gorobets, e-mail: egorobets@mail.ru

принципам современной мультимодальной анальгезии, эффективность которой доказана многочисленными исследованиями [4]. Согласно этому принципу, комбинируют несколько анальгетиков с разными механизмами действия для достижения синергического или аддитивного анальгезирующего эффекта. Таким образом, несмотря на уменьшение дозы анальгетиков, можно достичь хорошего уровня анальгезии, а малые количества препаратов способствуют снижению частоты и интенсивности побочных эффектов [5, 6].

В качестве компонента мультимодальной схемы послеоперационного обезболивания большой интерес вызывает относительно новый на российском рынке и более 30 лет успешно применяющийся в странах Западной Европы оригинальный препарат нефопам (Акупан®, Биокодекс, Франция). Он относится к группе неопиоидных анальгетиков центрального действия и структурно отличается от анальгетиков других групп. Действие нефопама основано на ингибировании обратного захвата дофамина, норадреналина и серотонина на уровне супраспинальных и спинальных невралгических синапсов [7, 8]. В результате уменьшения высвобождения глутамата вследствие блокирования потенциалзависимых пресинаптических натриевых и кальциевых каналов, нефопам уменьшает возбуждение постсинаптических NMDA-рецепторов и приводит к уменьшению возбудимости нейронов и устранению повышенной болевой чувствительности (гипералгезии), что одновременно обеспечивает как антиноцицептивные, так и антигипералгезические свойства [8]. В современных исследованиях было показано, что нефопам способен предотвращать развитие опиоидной гипералгезии после применения ремифентанила в высоких дозах во время хирургического вмешательства [9, 10]. Препарат способен купировать болевые раздражители без угнетения дыхания, влияния на агрегацию тромбоцитов и состояние слизистой оболочки и моторики ЖКТ, что отличает его от НПВП. Для нефопама характерен низкий риск привыкания при длительном использовании и выраженный противоознобный эффект, особенно значимый на этапе пробуждения и в ранний посленаркозный период [11–13].

Нефопам и НПВП действуют синергично, что было подтверждено в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором комбинация этих препаратов привела к значительному снижению средней эффективной дозы (ED50) и побочных эффектов каждого из них [14].

Препарат не лишен побочных эффектов в виде тахикардии, артериальной гипертензии, тошноты, рвоты, потливости. Частота и выраженность этих

эффектов зависит от скорости внутривенного введения, которое не должно быть менее 30 мин(!). Возможны также внутримышечные инъекции, которые значительно упрощают назначение нефопама в условиях хирургических отделений.

С целью оценки эффективности применения нефопама для профилактики и лечения послеоперационной боли в повседневной клинической практике в российских условиях фирмой-производителем Biocodex (Франция) в 2012 г. было инициировано проведение неинтервенционного проспективного многоцентрового исследования NISAR (A Non-Interventional prospective multicenter Study to evaluate the use of Acupan® in the management of postoperative pain in Russia). В исследование были включены 200 пациентов в 8 крупных исследовательских центрах России.

На базе ФГБНУ «Российский онкологический центр им. Н. Н. Блохина» исследование выполнено у 25 больных, оперированных по поводу опухолей области головы и шеи с сентября по ноябрь 2012 г. Результаты исследования приведены ниже.

Материал и методы

В исследование включены больные 30–73 лет, I–III функционального класса ASA, которые перенесли умеренно травматичные операции (см. табл.).

Объемы оперативных вмешательств

Операция	Количество (%)
Тиреоидэктомия	12 (48)
Фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи	2 (8)
Резекция верхней челюсти	2 (8)
Резекция нижней челюсти	2 (8)
Ларингэктомия	1 (4)
Тонзиллэктомия	1 (4)
Паротидэктомия	1 (4)
Гайморотомия	1 (4)
Резекция языка	1 (4)
Резекция твердого нёба	1 (4)
Пластика носа	1 (4)
Всего	25 (100)

Средняя длительность операций составила 109±61 мин.

Оценку интенсивности боли проводили по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 0 баллов – нет боли, 10 баллов – нестерпимая боль.

Этапы исследования:

- после экстубации в операционной,
- в палате пробуждения,
- в хирургическом отделении 3 раза в день на 1-е и 2-е послеоперационные сут.

В ходе исследования оценивали частоту дыхания, частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Значения этих показателей были зарегистрированы в двух контрольных точках: до хирургического вмешательства и в период пребывания в палате послеоперационного наблюдения после хирургического вмешательства.

Все больные получали премедикацию: диазепам 5 мг внутрь на ночь и мидазолам 2,5–5 мг в/м за 30 мин до операции. Индукция фентанилом 200 мкг и пропофолом 0,7–1,5 мг/кг. Эндотрахеальный наркоз севофлураном 1–1,5 МАК в сочетании с дробным в/в введением фентанила 572±98 мкг. Последнее введение фентанила за 30–50 мин до конца операции. Миоплегия рокуронием 40–120 мг.

Послеоперационное обезболивание: нефопам 20 мг в/м за 30 мин до завершения операции, далее каждые 8 ч в течение операционных, 1-х и 2-х послеоперационных сут. В качестве второго компонента послеоперационной мультимодальной анальгезии использовали НПВП кетопрофен (Кетонал®, Лек) по 100 мг в/в за 10 мин до завершения операции, далее каждые 8–12 ч в течение 3 сут после операции. В конце исследования оценивали анальгетические, противоопиоидные свойства и безопасность препарата по 5-балльной шкале, где 5 баллов – отлично, 1 балл – очень плохо.

Результаты и обсуждение

Послеоперационное обезбоживание нефопамом в комбинации с кетопрофеном оказалось эффективным (см. рис.). После экстубации интенсивность боли составляла 0,5±0,7 балла по ВАШ, в палате пробуждения -1,4±1,5 балла. Пик боли был отмечен в конце операционных суток и в среднем равнялся 2,3±0,8 балла. На 1-е и 2-е послеоперационные сутки интенсивность боли не превышала 1,6±0,7 и 1,2±0,7 баллов соответственно.

Дополнительное обезбоживание в операционные сут потребовалось 5 (20%) больным. У 3 (12%) пациентов использовали парацетамол 1 г внутривенно, у 2 (8%) – трамадол 100 мг внутримышечно. На 1-е послеоперационные сутки дополнительно обезбожены парацетамолом 1 (4%) пациент, на 2-е сут дополнительного обезбоживания не потребовалось.

Достоверных изменений показателей жизненно важных функций во время исследования выявлено не было.

Частота дыхания (ЧД):

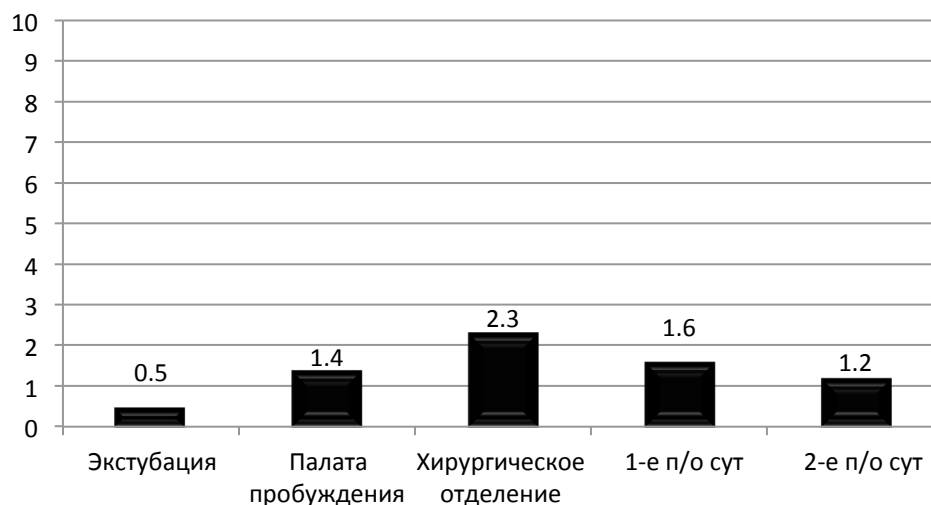
- до хирургического вмешательства: 17,1±1,5 в мин;
- в палате пробуждения: 15,5±3,1 в мин.

Частота сердечных сокращений (ЧСС):

- до хирургического вмешательства: 76,4±9,1 уд. в мин;
- в палате пробуждения: 82,8±13 уд. в мин.

Артериальное давление (САД/ДАД):

- до хирургического вмешательства: 127,6±15,8/76,4±9,2 мм рт. ст.;
- в палате пробуждения: 137,1±10,4/79,4±5,8 мм рт. ст.



Эффективность обезбоживания по 10-балльной ВАШ

Побочные эффекты нефопама отмечены у 2 (8%) пациентов. Через 20 мин после первого внутримышечного введения препарата отмечены тахикардия, тошнота и потливость, что потребовало его отмены. Только у 1 (4%) больного после пробуждения был отмечен слабовыраженный посленаркозный озноб.

У большинства, 20 (80%), пациентов обезболивание прекратили на 2-е послеоперационные сут по решению лечащего врача в связи с отсутствием боли, у 5 (20%) больных обезболивание продолжено более чем 2 сут.

В конце исследования анальгетические свойства нефопама оценены в $4,76 \pm 0,4$ балла, противовоспалительное действие в $4,9 \pm 0,4$ балла, безопасность – в $4,8 \pm 0,8$ балла.

Выводы

Послеоперационное обезболивание на основе нефопама и НПВП у больных с опухолями области головы и шеи – эффективный и безопасный метод, а возможность внутримышечного введения препаратов позволяет легко использовать его в хирургических отделениях. Выраженные анальгетические свойства, особый механизм действия и синергизм с анальгетиками других групп определяют нефопаму перспективу стандартного компонента обезболивания в схемах мультимодальной анальгезии, в том числе, в послеоперационный период.

Литература

1. Dolin S., Cashman J., Blad S. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 409–423.
2. Овечкин А. М., Свиридов С. В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. *Медицина критических состояний.* 2011; 6(37): 20–31.
3. Strom B., Berlin J., Kinman J. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. *JAMA.* 1996; 275: 376–382.
4. Huang N., Cunningham F., Laurito C. E. et al. Can we do better with postoperative pain management? *Am J Surg.* 2001 Nov; 182(5): 440–448.
5. Kehlet H., Dahl J.B. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth. Analg.* 1993; 77:1048–1056.
6. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome — from here to where? *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006; 31: 47–52.
7. Fernandez-Sanchez M., Diaz-Trelles R., Groppetti A. Nefopam, an analogue of or-phenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent vera-tridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids.* 2002; 23: 31–36.
8. Verleye M., Andre N., Heulard I., Gillardin J. Nefopam blocks voltagesensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res.* 2004; 1013: 249–255.

9. Kapfer et al. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth. Analg.* 2005; 100: 169–174.
10. Tirault et al. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 102: 110–117.
11. Bilotta F., Pietropaoli P., Sanita R. Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuroaxial anesthesia. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2002; 27: 380–384
12. Piper S., Suttner S., Schmidt S. Nefopam and clonidine in the prevention of postanesthetic shivering. *Anaesthesia.* 1999; 54: 695–699.
13. Piper S., Rohm K., Suttner S. A comparison of nefopam and clonidine for the prevention of postanaesthetic shivering: a comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia.* 2004; 59: 559–564.
14. Delage N., Maaliki H., Beloeil H. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients. *Anesthesiology.* 2005; 102: 1211–1216.

References

1. Dolin S., Cashman J., Blad S. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 409–423.
2. Ovechkin A.M., Sviridov S.V. Postoperative pain and analgesia: current state of problem. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy.* 2011; 6(37): 20–31. (In Russian).
3. Strom B., Berlin J., Kinman J. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. *JAMA.* 1996; 275: 376–382.
4. Huang N., Cunningham F., Laurito C. E. et al. Can we do better with postoperative pain management? *Am J Surg.* 2001 Nov; 182(5): 440–448.
5. Kehlet H., Dahl J.B. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth. Analg.* 1993; 77: 1048–1056.
6. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome — from here to where? *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006; 31: 47–52.
7. Fernandez-Sanchez M., Diaz-Trelles R., Groppetti A. Nefopam, an analogue of or-phenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent vera-tridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids.* 2002; 23: 31–36.
8. Verleye M., Andre N., Heulard I., Gillardin J. Nefopam blocks voltagesensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res.* 2004; 1013: 249–255.
9. Kapfer et al. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth. Analg.* 2005; 100: 169–174.
10. Tirault et al. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 102: 110–117.
11. Bilotta F., Pietropaoli P., Sanita R. Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuroaxial anesthesia. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2002; 27: 380–384
12. Piper S., Suttner S., Schmidt S. Nefopam and clonidine in the prevention of postanesthetic shivering. *Anaesthesia.* 1999; 54: 695–699.
13. Piper S., Rohm K., Suttner S. A comparison of nefopam and clonidine for the prevention of postanaesthetic shivering: a comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia.* 2004; 59: 559–564.
14. Delage N., Maaliki H., Beloeil H. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients. *Anesthesiology.* 2005; 102: 1211–1216.