

7. Ipema H. J., Tanzi M. G. Use of topical tranexamic acid or aminocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures // *Ann. Pharmacother.* 2012. – Vol. 46. – P. 97–107.
8. Kagoma Y. K., Crowther M. A., Douketis J. et al. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials // *Thromb. Res.* – 2009. – Vol. 123, № 5. – P. 687–696.
9. Ker K., Edwards P., Perel P. et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis // *BMJ* [serial on the Internet]. 2012 May [cited 2013 Apr 1]; 344(e3054). Available from: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3054?view=long&pmid=22611164>.
10. Krohn C. D., Sørensen R., Lange J. E. et al. Tranexamic acid given into the wound reduces postoperative blood loss by half in major orthopaedic surgery // *Eur. J. Surg.* – 2003. – № 588. – P. 57–61.
11. MacGillivray R. G., Tarabichi S. B., Hawari M. F. et al. Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective, randomized double blind study // *J. Arthroplasty.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 24–28.
12. Mutsuzaki H., Ikeda K. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty // *J. Orthop. Surg. Res.* [serial on the Internet]. – 2012 Sep [cited 2013 Apr 1]; 7(32). Available from: <http://www.josr-online.com/content/7/1/32>.
13. Pornrattanamaneewong C., Narkbunnam R., Siriwan-tanasakul P., et al. Three-hour interval drain clamping reduces postoperative bleeding in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2012. – Vol. 132. – P. 1059–1063.
14. Roy S. P., Tanki U. F., Dutta A. et al. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2012. – Vol. 20, № 12. – P. 2494–2501.
15. Sa-ngasoongsong P., Channoom T., Kavinwonggowit V. et al. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial // *Orthop. Rev. (Pavia)* [serial on the Internet]. – 2011 Sep [cited 2013 Apr 1]; 3(e12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206515/>.
16. Seo J. G., Moon Y. W., Park S. H. et al. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* [serial on the Internet]. – 2012 Jun [cited 2013 Apr 1]. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00167-012-2079-2>.
17. Sukeik M., Alshryda S., Haddad F. S., Mason J. M. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2011. – Vol. 93, № 1. – P. 39–46.
18. Tai T. W., Yang C. Y., Jou I. M. et al. Temporary drainage clamping after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Arthroplasty.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1240–1245.
19. Wong J., Abrishami A., El Beheiry H. et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2010. – Vol. 92. – P. 2503–2513.
20. Zufferey P., Merquiol F., Laporte S. et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 105, № 5. – P. 1034–1046.

ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ НЕФОПАМА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В. В. Кузьмин

ANALGESIC AND HEMODYNAMIC EFFECTS OF NEFORAM IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

V. V. Kuzmin

Центр косметологии и пластической хирургии, г. Екатеринбург

Проспективное исследование, проведённое в раннем послеоперационном периоде у 200 пациентов, было направлено на оценку обезболивающего и гемодинамического эффектов нефопама гидрохлорида. Изучали изменение интенсивности боли по шкале вербальной оценки боли, величины артериального давления, частоты сердечных сокращений, индекса напряжения миокарда и вегетативного индекса до и после внутримышечного введения 20 мг нефопама гидрохлорида. Выявлено, что нефопам является эффективным препаратом для лечения послеоперационной боли слабой и умеренной

интенсивности. Внутримышечное введение нефопама сопровождается гемодинамической реакцией в виде тахикардии и повышения артериального давления, что следует учитывать при обезболивании пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: послеоперационное обезбоживание, нефопам, обезболивающий эффект, гемодинамический эффект.

A prospective trial conducted in 200 patients in the early postoperative period was to evaluate the analgesic and hemodynamic effects of nefopam hydrochloride. Changes in pain intensity were evaluated by verbal pain rating scales, blood pressure, heart rate, myocardial tension index, and autonomic index before and after intramuscular injection of 20 mg of nefopam hydrochloride. Nefopam was found to be an effective drug to treat postoperative mild to moderate pain. The intramuscular administration of nefopam was accompanied by a hemodynamic response as tachycardia and hypertension, which should be borne in mind when anesthetizing patients with coronary heart disease and cerebrovascular diseases.

Key words: postoperative analgesia, nefopam, analgesic effect, hemodynamic effect.

Одной из современных тенденций в лечении острой послеоперационной боли является мультимодальная аналгезия [1, 3, 4]. Комбинированное назначение обезболивающих препаратов, относящихся к различным фармакологическим классам, позволяет улучшить послеоперационное обезбоживание и уменьшить побочные эффекты, наблюдаемые при терапии одним лекарственным препаратом [18]. Большой опыт использования различных опиоидных и неопиоидных анальгетиков, регионарной аналгезии и контролируемой пациентом внутривенной аналгезии показал не только преимущества, но и недостатки, ограничивающие их применение в раннем послеоперационном периоде. Риск побочных эффектов и серьезных осложнений при использовании различных анальгетиков и методов аналгезии у больных разных групп требует постоянного поиска новых препаратов для послеоперационного обезбоживания.

В 2011 г. в России был зарегистрирован новый обезболивающий препарат – нефопам гидрохлорид (Акупан®; Laboratory Biocodex, Франция), который относится к группе неопиоидных анальгетиков с центральным механизмом действия. Антиноцицептивная защита нефопамом реализуется на спинальном и супраспинальном уровнях и обусловлена ингибированием обратного синаптического захвата серотонина, норадреналина и дофамина, усиливая, таким образом, нисходящие моноаминергические пути контроля болевого импульса [12, 14]. M. Verleye et al. (2004) выявили неконкурентное антагонистическое влияние нефопама на NMDA-рецептор с модулированием глутаматергической нейротрансмиссии [24]. В отличие от нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и парацетамола нефопам не оказывает негативного влияния на гемостаз [10], слизистую оболочку желудка [19], почечную и печеночную функции [13]. К основным побочным эффектам препарата относятся тошнота, рвота, избыточная потливость и тахикардия [11, 20]. Ограниченное количество отечественных исследо-

ваний по использованию нефопама в лечении послеоперационного болевого синдрома [6], а также публикаций по влиянию нефопама на гемодинамику [8] при послеоперационном обезболивании определили актуальность исследования.

Цель исследования – оценка обезболивающего и гемодинамического эффектов нефопама в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Проспективное исследование выполнено у 200 пациенток (возраст $35,6 \pm 10,2$ года), которым проведено плановое оперативное лечение в Центре косметологии и пластической хирургии. Физический статус всех пациенток соответствовал I–II классу по шкале ASA. Критерии исключения были следующие: возраст < 18 и > 60 лет; тахикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 100 мин⁻¹); мерцательная аритмия; артериальная гипертензия; эпилепсия; нейроаксиальная анестезия/анальгезия. Распределение пациенток по виду оперативного вмешательства представлено в табл. 1. По характеру и тяжести оперативные вмешательства относились к операциям низкой и средней травматичности. Анестезиологическое пособие при пластических, гинекологических, ортопедических и общехирургических операциях проводили на основе сбалансированной общей анестезии с искусственной вентиляцией лёгких (ИВЛ). Индукцию анестезии осуществляли болюсным внутривенным введением мидазолама (0,08–0,1 мг/кг) и пропофола (2,5–3 мг/кг), а миоплегию – пипекурония бромидом (0,06 мг/кг) или рокурония бромидом (0,6 мг/кг) с последующим болюсным или микроструйным введением миорефлекса. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией севофлурана (МАК 0,6–1,0) и болюсным или микроструйным введением фентанила (0,05 мг/ч). С целью достижения эффекта упреждающей аналгезии за 20–30 мин до окончания оперативного вмешательства внутривенно вводи-

Таблица 1

Распределение пациентов по виду оперативного вмешательства (абс., %)

Вид оперативного вмешательства	Количество
Пластические и эстетические операции: омолаживающая операция на лице, абдоминопластика, маммопластика, протезирование молочных желез, коррекция послеоперационных рубцов	151 (75,5%)
Ортопедические операции: протезирование тазобедренного сустава, артропластика плечевого сустава	19 (9,5%)
Гинекологические операции: лапароскопическая консервативная миомэктомия, лапароскопическое удаление кисты яичника, ампутиция матки, резекция малых половых губ	16 (8%)
Общехирургические операции: лапароскопическая холецистэктомия, паховая/бедренная герниопластика	14 (7%)

ли кетопрофен (100 мг) или лорноксикам (8 мг). Все пациенты в качестве антиэметика получали 4 мг дексаметазона до начала операции. Нефопам гидрохлорид (Акупан®) вводили однократно внутримышечно в дозе 20 мг «по требованию» пациента в ближайшие часы после операции ($2,5 \pm 1,3$ ч).

Интенсивность послеоперационной боли оценивали в покое по 5-балльной шкале вербальной оценки боли (ШВО): 0 – отсутствие боли, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – очень сильная боль. Адекватность обезболивания оценивали следующим образом: 100%-ное снижение боли – полное обезболивание (отличный эффект); 50%-ное снижение боли и более – значительное обезболивание (хороший эффект); менее чем 50%-ное снижение боли – среднее обезболивание (удовлетворительный эффект); без изменений – отсутствие обезболивания (неудовлетворительный эффект). Параметры гемодинамики контролировали с помощью монитора Datex – Ohmeda (General Electric Healthcare): систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (AD_c , AD_d и AD_{cp}); ЧСС. Для оценки потребности миокарда в кислороде использовали индекс напряжения миокарда (Rate Pressure Product – RPP), который рассчитывали по формуле: $RPP = AD_c \times ЧСС$ с выражением в условных единицах (усл. ед.). Для удобства полученный результат делили на 1 000 (норма до 12 усл. ед.). Дополнительно с целью оценки соотношения активности парасимпатической и симпатической вегетативной нервной системы оперируемых пациентов определяли вегетативный индекс Кердо (ВИ) по формуле: $ВИ = (1 - AD_d \div ЧСС) \times 100$ с выражением в усл. ед. При вегетативном равновесии (эйтонии) величина ВИ находится в интервале от 0 до +7, при величине коэффициента более +7 преобладает симпатический тонус. Отрицательный коэффициент соответствует сдвигу активности автономной нервной системы в сторону парасимпатикотонии (ваготонии). Исследование показателей сердечно-сосудистой системы и оценку интенсивности боли проводили до (I этап) и через 30 мин (II этап) после внутримышечной инъекции нефопам. Кроме того, регистрировали побочные эффекты, развитие которых могло быть связано с использованием нефопам.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения среднего значения (δ). Показатели ВИ, которые имели отличное от нормального распределение, выражали в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (LQ ; UQ). Анализ различий на этапах исследования проводили с использованием парного критерия Стьюдента, U-теста Манна – Уитни и критерия χ^2 . Для выявления и оценки зависимостей применяли корреляционный анализ. Непараметрический коэффициент парной корреляции Спирмена применяли для определения корреляции параметров, которые имели неправильное распределение, а коэффициент парной корреляции Пирсона – для параметров с нормальным распределением. Различия между группами и корреляционные связи считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Интенсивность боли в покое в первые часы после операции у пациентов составила $2,06 \pm 0,68$ балла (сильная боль – 26%, умеренная – 53,5%, слабая – 20,5%). После внутримышечного введения нефопам обезболивающий эффект получен в 90% случаев со снижением интенсивности боли на $1,31 \pm 0,74$ балла (67,5%) ($p < 0,001$). Полный обезболивающий эффект был получен у 93 (46,5%) пациентов, хороший и удовлетворительный эффекты у 66 (33%) и 21 (10,5%) пациентов соответственно. Наиболее адекватное обезболивание отмечено в группе пациентов с исходно слабой болью, у которых после инъекции нефопам полный обезболивающий эффект был достигнут в 90,3% случаев против 40,2% ($p < 0,001$) и 25% ($p < 0,001$) в группах пациентов с умеренной болью и сильной болью соответственно (табл. 2). В группе пациентов с исходно умеренной болью полный обезболивающий эффект отмечен чаще на 15,2% ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с сильной болью. Адекватное обезболивание с отличным и хорошим эффектом наблюдали чаще на 52,5% ($p < 0,001$) и 52,2% ($p < 0,001$) в груп-

Таблица 2

Изменение интенсивности боли после введения нефопама при различном уровне послеоперационной боли

Уровень боли	Снижение интенсивности боли после введения нефопама (абс., %)				Снижение интенсивности боли (балл)	Уровень боли через 30 мин после введения нефопама (абс., %)				Интенсивность боли после введения нефопама (балл)
	3 балла	2 балла	1 балл	без изменения		сильная боль	умеренная боль	слабая боль	отсутствие боли	
Сильная боль (3 балла), $n = 52$	13 (25%)	12 (23,1%)	21 (40,4%)	6 (11,5%)	$1,61 \pm 0,99$	6 (11,5%)	21 (40,4%)	12 (23,1%)	13 (25%)	$1,38 \pm 0,99$
Умеренная боль (2 балла), $n = 107$	–	43 (40,2%)	54 (50,5%)	10 (9,3%)	$1,30 \pm 0,66$	–	10 (9,3%)	54 (50,5%)	43 (40,2%)	$0,69 \pm 0,64$
Слабая боль (1 балл), $n = 41$	–	–	37 (90,3%)	4 (9,7%)	$0,90 \pm 0,30$	–	–	4 (9,7%)	37 (90,3%)	$0,10 \pm 0,30$

пах с умеренной и слабой болью соответственно по сравнению с группой с сильной болью. Менее адекватным оказалось обезболивание в группе пациентов с исходно сильной интенсивностью боли. В исследовании у 20 (10%) пациентов не отмечено обезболивающего эффекта через 30 мин после внутримышечной инъекции нефопама. Достоверных различий по неудовлетворительному обезболиванию между группами с исходно различной интенсивностью боли не наблюдали. Боль различной степени интенсивности сохранилась в 53,5% случаев (сильная боль – 3%, умеренная боль – 15,5%, слабая боль – 35%), что потребовало дополнительного обезболивания трамadolом у 48 (24%) пациентов.

После внутримышечного введения нефопама наблюдали изменения изучаемых параметров сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы (табл. 3). Отмечено увеличение величины АД_с на 5,0% ($p < 0,001$), АД_д на 4,6% ($p < 0,001$), АД_{ср} на 4,7% ($p < 0,001$), ЧСС на 11,6% ($p < 0,001$), RPP

на 9,1%, ВИ на 5,2(-2,8;14,5) усл. ед. ($p < 0,001$). При этом в 14,5% случаев наблюдалась тахикардия с ЧСС более 100 мин⁻¹, а индекс RPP более 12 усл. ед. зарегистрирован в 7% случаев. Произошли изменения в активности вегетативной нервной системы в исследуемой группе с уменьшением на 10% ваготонии ($p < 0,05$) и увеличением на 12% симпатикотонии ($p < 0,05$). Анализ гемодинамической реакции на введение нефопама выявил повышение артериального давления у 73% пациентов, ЧСС у 79% пациентов, RPP и ВИ у 77,5 и 64% пациентов соответственно. При разделении пациентов на подгруппы с изменением параметров сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы больше 5, 15, 25 и 50% была отмечена значимо более частая реакция сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы в виде повышения показателей артериального давления, ЧСС, RPP и ВИ (табл. 4). Проведенный корреляционный анализ изучаемых показателей до введения нефопама показал наличие слабой связи

Таблица 3

Показатели сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы на этапах исследования ($n = 200$)

Показатели	I этап	II этап	p-критерий
ЧСС, мин ⁻¹	$76,2 \pm 11,1$	$86,2 \pm 15,1$	$< 0,001$
ЧСС > 100 мин ⁻¹ , абс. (%)	0	29 (14,5%)	$< 0,001$
RPP, усл. ед.	$8,0 \pm 1,8$	$8,8 \pm 2,1$	$< 0,001$
RPP > 12 усл. ед., абс. (%)	5 (2,5%)	14 (7,0%)	не значимо
АД _с , мм рт. ст.	$113,7 \pm 12,2$	$119,7 \pm 13,2$	$< 0,001$
АД _д , мм рт. ст.	$69,7 \pm 9,5$	$73,1 \pm 10,1$	$< 0,001$
АД _{ср} , мм рт. ст.	$84,4 \pm 9,7$	$88,6 \pm 10,6$	$< 0,001$
ВИ, усл. ед.	$9,6 (-2,6;18,0)$	$15,1 (4,8;23,7)$	$< 0,001$
Ваготония, абс. (%)	55 (27,5%)	35 (17,5%)	0,023
Симпатикотония, абс. (%)	112 (56,0%)	136 (68,0%)	0,018
Эйтония, абс. (%)	33 (16,5%)	29 (14,5%)	не значимо

Таблица 4

**Реакция сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы на 30-й минуте
после внутримышечного введения нефопама ($n = 200$)**

Показатели, абс. (%)	Изменение >5%		Изменение >15%		Изменение >25%		Изменение >50%	
	повышение	снижение	повышение	снижение	повышение	снижение	повышение	снижение
ЧСС	138 (68,0%)***	25 (12,5%)	82 (41,0%)***	3 (1,5%)	50 (25,0%)***	2 (1,0%)	5 (2,5%)	—
RPP	127 (63,5%)***	38 (19,0%)	82 (41,0%)***	14 (7,0%)	50 (25,0%)***	8 (4,0%)	7 (3,5%)*	—
АД _с	101 (50,5%)***	23 (11,5%)	27 (13,5%)***	4 (2,0%)	5 (2,5%)	—	—	—
АД _а	104 (54,0%)***	36 (18,0%)	42 (21,0%)***	9 (4,5%)	15 (7,5%)**	3 (1,5%)	1 (0,5%)	—
АД _{сп}	101 (50,5%)***	23 (11,5%)	31 (15,5%)***	8 (4,0%)	5 (2,5%)	—	—	—
ВИ	102 (51,0%)***	36 (18,0%)	46 (23,0%)***	13 (6,5%)	22 (11,0%)**	5 (2,5%)	3 (1,5%)	—

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ достоверность различий внутри группы.

между оценкой интенсивности боли по ШВО с АД ($r = 0,154$; $p = 0,03$), АД_с ($r = 0,145$; $p = 0,04$), RPP ($r = 0,144$; $p = 0,04$), ЧСС ($r = 0,182$; $p = 0,01$). На втором этапе исследования после введения нефопама отмечена тенденция к усилению корреляционной связи между интенсивностью сохраняющейся боли с АД_с ($r = 0,272$; $p < 0,001$), АД_а ($r = 0,215$; $p = 0,002$), АД_{сп} ($r = 0,250$; $p < 0,001$), RPP ($r = 0,253$; $p < 0,001$), ЧСС ($r = 0,328$; $p < 0,001$). Однако анализ корреляционной зависимости между изменением гемодинамических параметров и оценкой боли выявил отрицательную связь между снижением интенсивности боли и увеличением АД_с ($r = -0,139$; $p < 0,001$) и ЧСС ($r = -0,199$; $p = 0,0047$). Корреляционная связь между интенсивностью боли и ВИ отсутствовала.

В исследуемой группе наблюдали незначительные побочные эффекты у 32 (16%) пациентов: сердцебиение – 12 (6%) случаев, тошнота – 18 (9%) случаев, рвота – 7 (3,5%) случаев, повышенная потливость – 5 (2,5%) случаев, головокружение – 3 (1,5%) случая. Нейропсихических и кожных побочных эффектов не отмечено. Следует отметить болезненность, на которую жаловались большинство пациентов, при внутримышечном введении нефопама.

Обсуждение

В нашем исследовании однократное внутримышечное введение нефопама после операций низкой и средней травматичности сопровождалось обезболивающим эффектом в 90% случаев и полным купированием боли в 46,5%. Наилучший клинический эффект по снижению боли был получен в группах пациентов с исходно слабой или умеренной болью. У пациентов с сильной болью после введения препарата сохранялась боль раз-

личной степени интенсивности, что потребовало дополнительного введения опиоидного анальгетика в 55,8% случаев. Антиноцицептивный эффект, наблюдаемый при использовании нефопама, объясняется центральным механизмом действия препарата. В эксперименте на животных были обнаружены ингибирование обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина [23], а также ингибирующее действие нефопама на экспрессию активируемого антигенами спинального белка c-Fos [7]. Также было отмечено, что нефопам модулирует глутаминергическую передачу путём пресинаптического ингибирования натриевых ионных каналов с возможным подавлением активности NMDA-рецептора [17]. Выявленный механизм обезболивающего действия нефопама обосновывает возможность его применения в комбинации с другим классом анальгетиков. В клиническом исследовании N. Delage et al. (2005) был продемонстрирован синергический эффект комбинированного применения нефопама и кетопрофена с уменьшением дозы нефопама с 28 (17–39) до 1,75 мг (0,9–2,3 мг), а кетопрофена с 39 (14–46) до 4,3 мг (2,2–6,5), что объяснялось различным механизмом действия препаратов [9]. Кетопрофен и другие НПВС, действуя в основном на периферическом участке воспаления посредством ингибирования циклооксигеназы, подавляют синтез простагландинов [21]. В отличие от НПВС нефопам не обладает противовоспалительными свойствами и не оказывает влияния на уровень простагландинов в периферических тканях, поэтому преимуществом нефопама является отсутствие воздействия на агрегацию тромбоцитов и повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта, а также риска возникновения папиллярного почечного некроза с последующей почечной недостаточностью. Применение нефопама, в отличие от опиоид-

ных анальгетиков, не сопровождается депрессией дыхательной и центральной нервной системы и не приводит к ослаблению моторики кишечника. Комбинирование нефопама с контролируемой пациентом анальгезией морфином сопровождалось морфинсберегающим эффектом и меньшей частотой тошноты и рвоты по сравнению с комбинацией морфина и парацетамола [20].

Нефопам в целом является безопасным препаратом, однако с применением нефопама связывают 15–30%-ную частоту возникновения незначительных побочных эффектов (тошнота, рвота, головокружение, сонливость, сухость во рту, повышенная потливость, ощущение жара) [11, 16]. В нашем исследовании эти побочные эффекты составляли лишь малую часть (11%) нежелательных явлений. Основным побочным проявлением действия нефопама явилась тахикардия с повышением пульса на 15% и более практически у каждого второго-третьего пациента. Наблюдаемая тахикардия связана с антихолинергическими свойствами препарата и могла быть вполне ожидаема у всех пациентов, однако в 19,5% случаев наблюдалось урежение пульса различной степени выраженности. Также в исследуемой группе была отмечена гипертензионная реакция с повышением среднего артериального давления более чем на 15% у каждого пятого пациента, что объясняется симпатомиметическим эффектом нефопама. Но при этом в 27,5% случаев наблюдалось снижение артериального давления. Анализ изменения гемодинамических параметров выявил отрицательную корреляционную связь между снижением интенсивности боли и увеличением показателей АД_с и ЧСС, т. е. более эффективное обезболивание сопровождается более выраженным антихолинергическим и симпатомиметическим эффектами. Изменения вегетативного индекса (индекса Кердо) характеризовались трендом в сторону активации симпатического отдела вегетативной нервной системы с сохранением преобладания парасимпатикотонии у каждого третьего пациента. Можно предположить, что наблюдаемая гемодинамическая реакция могла быть обусловлена не только фармакодинамикой нефопама, но и фармакокинетикой при его внутримышечном введении. В ранних публикациях описывали тахикардию при быстрой внутривенной инфузии нефопама [16] и уменьшение этого негативного явления после перехода на медленную инфузию препарата в течение 30 мин [8]. Происходящие изменения в реакции сердечно-сосудистой системы следует учитывать в клинической практике, поскольку реакция гемодинамики в виде тахикардии и гипертензии может явиться фактором риска ишемии миокарда и цереброваскулярных осложнений у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями. Вероятно, в раннем послеоперационном периоде для снижения

рисков побочных эффектов, обусловленных антихолинергическим свойством нефопама, его следует вводить пациентам внутривенно медленно. В исследовании G. Chanques et al. (2011) у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии в критическом состоянии, после проведенной внутривенно медленной инфузии нефопама выявлено снижение артериального давления и общего периферического сопротивления при увеличении ЧСС и сердечного выброса [8], что могло быть обусловлено эндотелийзависимой вазодилатацией, опосредованной оксидом азота [22]. Прогнозировать характер реакции гемодинамики на основании имеющихся у нас данных не представляется возможным, так как это могло быть связано с типом кровообращения, уровнем волемии и характером регуляции сосудистой системы.

В завершение следует подчеркнуть ещё один аспект послеоперационного обезболивания нефопамом – оценку адекватности обезболивания по стресс-реакции сердечно-сосудистой системы. Традиционно для оценки обезболивающего эффекта применяют различные оценочные шкалы [3, 5], основанные на сотрудничестве пациента и медицинского работника. В ряде случаев их использование невозможно в связи с ранним детским возрастом, когнитивными нарушениями у пациентов, а также отсутствием вербального контакта с пациентом в отделении интенсивной терапии и реанимации. Поэтому в оценку адекватности проводимой анальгезии включают такие клинические параметры, как ЧСС и АД, которые косвенно позволяют судить об уровне испытываемого пациентом болевого стресса. Снижение ЧСС и АД имеет значимую корреляционную связь с уменьшением интенсивности боли [2], что позволяет объективно оценивать обезболивающий эффект лекарственного средства. При использовании нефопама эти клинические параметры оказываются неинформативными, так как обезболивающее действие препарата происходит на фоне повышения ЧСС и АД, поэтому для объективной оценки обезболивающего эффекта нефопама следует применять другие критерии адекватности обезболивания, в частности уровень стресс-гормонов (адреналин, кортизол, инсулин, соматотропный гормон и т. д.).

Выводы

Нефопам является эффективным препаратом для лечения послеоперационной боли слабой и умеренной интенсивности.

Внутримышечное введение нефопама сопровождается гемодинамической реакцией в виде тахикардии и повышения АД, что следует учитывать при обезболивании пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кузьмин Вячеслав Валентинович

Центр косметологии и пластической хирургии,
доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной
работе.

620077, г. Екатеринбург, ул. Московская, д. 19.

Тел: 8 (343) 228-28-23,

8 (343) 371-89-99.

E-mail: kuzmin612010@mail.ru

Литература

1. Александрович Ю. С., Суханов Ю. В. Мультиmodalный подход к послеоперационному обезболиванию у детей с применением анальгезии морфином, контролируемой пациентом, и парацетамолом // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2009. – Т. 6, № 5. – С. 9–15.
2. Кузьмин В. В. Послеоперационное обезбоживание при высокой ампутации нижней конечности // Анестезиол. и реаниматол. – 2007. – № 4. – С. 42–45.
3. Никода В. В., Макарова В. В., Маячкин Р. Б. и др. Клинические аспекты обезбоживания внутривенной формой парацетамола в раннем послеоперационном периоде // Анестезиол. и реаниматол. – 2006. – № 6. – С. 54–58.
4. Овечкин А. М. Послеоперационный болевой синдром: клиничко-патфизиологическое значение и перспективные направления терапии // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 486–490.
5. Погодин С. Ю., Субботин В. В., Ситников А. В. и др. Сравнение анальгетического действия метамизола натрия, парацетамола и кеторолака после малотравматичных оперативных вмешательств // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2009. – Т. 6, № 6. – С. 12–15.
6. Полушин Ю. С., Варганова И. В., Беженарь В. Ф. и др. Оценка эффективности сочетанного применения нефопам гидрохлорида и кетопрофена в лечении послеоперационного болевого синдрома у больных эндометриозом // Ж. акушер. и жен. болезней. – 2012. – Т. 61, № 6. – С. 48–53.
7. Buritova J., Besson J. M. Effects of nefopam on the spinal nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 441, № 1–2. – P. 67–74.
8. Chanques G., Sebbane M., Constantin J. M. et al. Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients // Br. J. Anaesth. – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 336–343.
9. Delage N., Maaliki H., Beloeil H. et al. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential and isobolographic analysis // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 102, № 6. – P. 1211–1216.
10. Dordoni P., Della Ventura M., Stefanelli A. et al. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function // Anaesthesia. – 1994. – Vol. 49, № 12. – P. 1046–1049.
11. Du Manoir B., Aubrun F., Langlois M. et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery // Br. J. Anaesth. – 2003. – Vol. 91, № 6. – P. 836–841.
12. Fuller R., Snoddy H. Evaluation of nefopam as a monoamine uptake inhibitor in vivo in mice // Neuropharmacology. – 1993. – Vol. 32, № 10. – P. 995–999.
13. Fuzier R., Belbachir A., Gall O. et al. Postoperative analgesia in 'particular situations'. Practical recommendations // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 966–968.
14. Gray A. M., Nevinson M. J., Sewell R. D. E. The involvement of opioidergic and noradrenergic mechanisms in nefopam antinociception // Eur. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 365, № 2–3. – P. 149–157.
15. Guirimand F., Dupont X., Bouhassira D. et al. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion RIII reflex in humans // Pain. – 1999. – Vol. 80, № 1–2. – P. 399–404.
16. Heel R. C., Brogden R. N., Pakes G. E. et al. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // Drugs. – 1980. – Vol. 19, № 4. – P. 249–267.
17. Hunskaar S., Fasmer O. B., Broch O. J. et al. Involvement of central serotonergic pathways in nefopam-induced antinociception // Eur. J. Pharmacol. – 1987. – Vol. 138, № 1. – P. 77–82.
18. Kehlet H., Dahl J. B. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment // Anesth. Analg. – 1993. – Vol. 77, № 5. – P. 1048–1056.
19. Michael R., Younan N., Aziz M. et al. Effect of a non-opiate analgesic, nefopam hydrochloride, on stress gastric ulcer in rats // Proc. West. Pharmacol. Soc. – 2001. – Vol. 44. – P. 109–111.
20. Mimos O., Incagnoli P., Josse C. et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection // Anaesthesia. – 2001. – Vol. 56, № 6. – P. 520–525.
21. Ochroch J., Mardini I. A., Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? // Drugs. – 2003. – Vol. 63, № 24. – P. 2709–2723.
22. Pallapies D., Peskar B., Brune K. et al. Modulation of nitric oxide effects by flurbiprofen enantiomers and nefopam and its relation to antinociception // Eur. J. Pharmacol. – 1994. – Vol. 271, № 2–3. – P. 335–340.
23. Rosland J. H., Hole K. The effects of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparations // J. Pharm. Pharmacol. – 1990. – Vol. 42, № 6. – P. 437–438.
24. Verleye M., André N., Heulard I. et al. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents // Brain Res. – 2004. – Vol. 1013, № 2. – P. 249–255.