



DOI: 10.31636/pmjua.v5i2.4

## Нефопам гідрохлорид як компонент мультимодальної аналгезії у післяопераційному періоді

Семененко А. І.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

**Резюме.** Сучасний підхід до мультимодальної схеми післяопераційного знеболювання включає в себе обов'язкове застосування лікарських засобів, що мають малу кількість побічних ефектів та при цьому володіють полімодальним впливом на патогенетичні ланки розвитку болю. Нефопам гідрохлорид здатний запобігати розвитку опіоїдної гіпералгезії, купірувати больові подразники без пригнічення дихання, впливу на агрегацію тромбоцитів і стан слизової оболонки й моторики шлунково-кишкового тракту, що відрізняє його від класичних НПЗЗ. Для нефопаму гідрохлориду характерний низький ризик звикання при тривалому використанні, виражений протиознобний ефект, особливо значущий на етапі пробудження і в ранньому післяопераційному періоді.

Післяопераційне знеболення на основі нефопаму гідрохлориду як компонента мультимодальної аналгезії є ефективним та безпечним при відсутності абсолютних протипоказань. Планове використання нефопаму гідрохлориду для корекції больового синдрому зменшує ускладнення в післяопераційному періоді та покращує якість життя пацієнтів. Нефопам гідрохлорид є одним з найефективніших ЛЗ для корекції синдрому післяопераційного тремору. Застосування нефопаму гідрохлориду в якості ЛЗ, який входить до складу премедикації перед оперативними втручаннями, та компонента мультимодальної аналгезії дозволяє покращити якість післяопераційного періоду за рахунок зменшення больового синдрому, планової корекції синдрому післяопераційного тремору та корекції ускладнень, які виникають на фоні неадекватного лікування больового синдрому.

**Ключові слова:** нефопам гідрохлорид, біль, тремор

Важливим питанням сучасної анестезіології та інтенсивної терапії є розробка і впровадження безпечних та ефективних методів антиноцицептивного захисту пацієнта від болю, серед яких можна поставити на перше місце мультимодальну аналгезію [1]. В основі мультимодальної аналгезії лежить удосконалення якості знеболювання шляхом використання комбінацій різноманітних опіоїдних і неопіоїдних анальгетиків, регіо-

нальних блокад, здатних збільшити опіоїдзберігаючий ефект, зменшити ускладнення використовуваних компонентів аналгезії. Такий підхід забезпечує повноцінну блокаду ноцицептивної імпульсації і надійну аналгезію хворого після травматичних оперативних втручань [2].

Останні практичні вказівки щодо лікування болю описали переваги мультимодального управління болем, поєднуючи анальгетики з різними механізмами

дії, тим самим забезпечуючи ефективніше полегшення болю порівняно з одноmodalними фармакотерапевтичними втручаннями. Сучасний медичний підхід до медицини болю вимагає максимального уникнення призначення в післяопераційному періоді традиційних схем знеболювання, що включають опіоїд як основний та базовий лікарський засіб (ЛЗ). Хоча опіоїди визнані ефективними знеболювальними засобами в лікуванні післяопераційного болю, їх корисність та доцільність як лише монотерапевтичних засобів дуже сумнівна через високу можливість виникнення побічних ефектів, найчастішими з яких є нудота, блювота, запори, затримка сечі, пригнічення дихання, сонливість, запаморочення, свербіж, брадикардія та гіпотонія [3, 4]. При цьому потрібно пам'ятати, що комбінація опіоїдів та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у контексті мультимодальної аналгезії при порушенні дозування та нехтуванні лікарем уваги на взаємодію ЛЗ теж може супроводжуватися загальновідомими побічними ефектами, такими як депресія дихання, нудота, блювота, ульцерогенна дія на шлунково-кишковий тракт, пригнічення тромбоцитарної ланки гемостазу тощо [5]. Все це вимагає розробки максимально безпечних схем післяопераційного знеболювання, що відповідають принципам сучасної мультимодальної аналгезії, ефективність якої доведена численними дослідженнями [6]. Згідно з цим принципом, сьогоденні стратегії знеболення вимагають комбінювання кількох анальгетиків з різними механізмами дії для досягнення синергічного або адитивного анальгезуючого ефекту. Таким чином, використовуючи різні види знеболювальних лікарських засобів та/або їх комбінації з регіонарними методами знеболення, можна досягти зменшення дози анальгетиків, при цьому досягнувши достатнього рівня аналгезії, а малі кількості препаратів сприяють зниженню частоти й інтенсивності побічних ефектів [7].

Для того щоб мінімізувати ризик побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами, та підтримувати ефективний контроль над болем, хорошим варіантом є комбіноване використання опіоїдів з ад'ювантними анальгетиками, такими як НПЗЗ. Ад'ювантні анальгетики в першу чергу здатні зменшувати пов'язані з опіоїдами побічні ефекти за рахунок можливості зменшення дози опіоїду на фоні вдало підібраної комбінації опіоїд + НПЗЗ [8].

**НПЗЗ** – група різних за хімічною структурою лікарських засобів, що мають протизапальну, анальгезивну, жарознижувальну й антиагрегантну дію. Сьогодні немає єдиної класифікації НПЗЗ. Їх поділяють: за хімічною структурою; тривалістю і силою протизапального, анальгезивного ефекту; селективністю, впливом на метаболізм суглобового хряща та ін.

Сучасний підхід до мультимодальної схеми післяопераційного знеболювання включає в себе обов'язко-

ве застосування ЛЗ, що мають малу кількість побічних ефектів та при цьому володіють поліmodalним впливом на патогенетичні ланки розвитку болю. В цьому плані велику актуальність та інтерес представляє нефопам гідрохлорид. Нефопам гідрохлорид раніше називався феназоксидом і є похідним бензоксазоцину, структурно пов'язаним з орфенадрином та дифенгідраміном. Системна назва – 5-метил-1-феніл-1,3,4,6-тетрагідро-2,5-бензоксазоцин, а хімічна формула –  $C_{17}H_{19}NO$  (рис. 1).

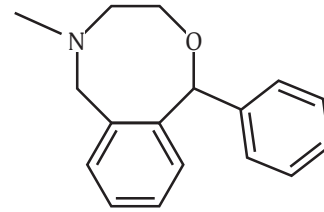


Рис. 1. Хімічна формула нефопаму

Він належить до групи неопіоїдних анальгетиків центральної дії і структурно відрізняється від анальгетиків інших груп. Дія нефопаму гідрохлориду заснована на пригніченні зворотного захоплення дофаміну, норадреналіну та серотоніну на рівні супраспінальних і спінальних невральних синапсів [9]. В результаті зменшення вивільнення глутамату внаслідок блокування потенціалозалежних пресинаптичних натрієвих та кальцієвих каналів, нефопам гідрохлорид зменшує збудження постсинаптичних NMDA-рецепторів і приводить до зменшення збудливості нейронів та усунення підвищеної чутливості до болю (гіпералгезії), що одночасно забезпечує як антиноцицептивні, так і антигіпералгезичні властивості [10].

Розрізняють первинну і вторинну гіпералгезію. Первинна гіпералгезія швидко розвивається в безпосередній близькості від рани (зона пошкоджених тканин). Патологіологічною основою первинної гіпералгезії є надмірне підвищення чутливості больових рецепторів. Пізніше поза зоною ушкодження формується вторинна гіпералгезія. Область вторинної гіпералгезії розташовується не тільки навколо зони пошкодження, але й на відстані від неї. Вона розвивається в результаті включення центральних механізмів сенситизації ноцицептивних нейронів [11].

Нефопам гідрохлорид був розроблений на початку 1970-х років як антидепресант, а також застосовувався як міорелаксант для лікування спастичності [12]. Він виявився ефективним у запобіганні гострої післяопераційної гіпералгезії та нехірургічного невропатичного болю. Нефопам гідрохлорид випускається як в оральній, так і у внутрішньовенній формі. Препарат має пероральну біодоступність 40 % і період напіввиведення

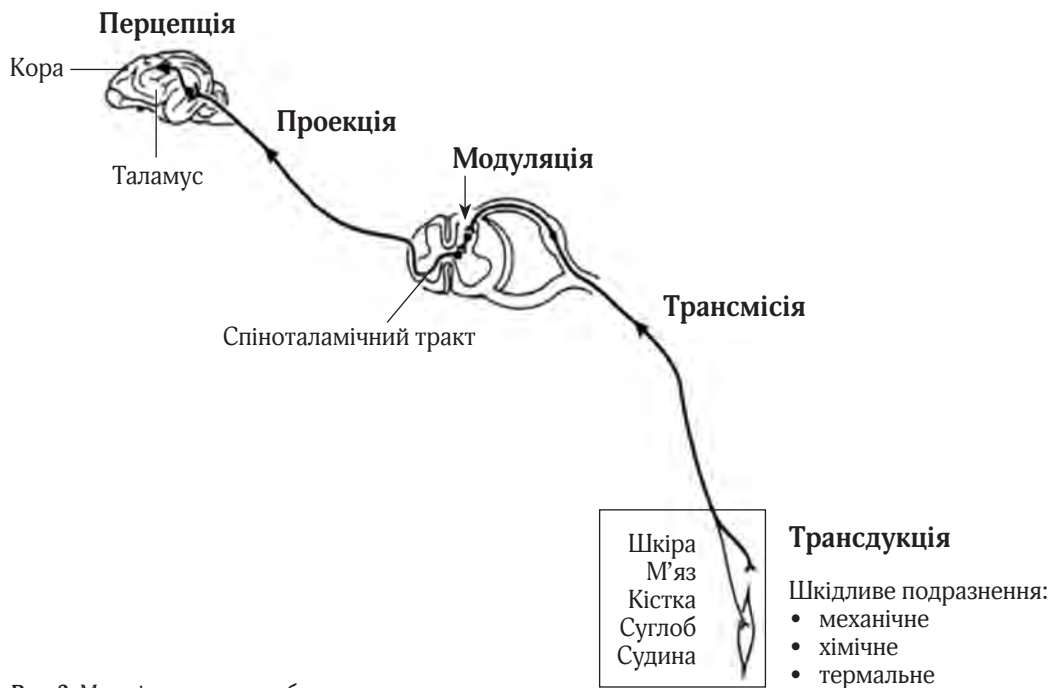


Рис. 2. Механізм виникнення болю

плазми 3–5 год. При внутрішньовенному введенні пікові концентрації плазми досягаються через 15–20 хв. Мінімальна ефективна концентрація нефопаму гідрохлориду невідома, її звичайна добова доза для післяопераційного купірування болю коливається від 20 до 120 мг внутрішньовенно та 90–180 мг перорально; може спостерігатися ефект “стелі” (при збільшенні дози ЛЗ клінічний ефект зростає до певної величини “стелі”, подальше збільшення дози вже не викликає наростання ефекту, а нерідко, навпаки, зменшує його) приблизно 90 мг на добу [13].

Jin H. S. et al. показали у своєму дослідженні, що застосування у пацієнтів нефопаму гідрохлориду разом з фентанілом приводило до значно меншого використання фентанілу для післяопераційного контролю болю, ніж у групи пацієнтів з лише одним фентанілом. Це проявлялося зменшенням інтенсивності болю як у спокої, так і при русі та підвищеннях задоволеності пацієнтів при 24-годинному післяопераційному моніторингу болю в групі “нефопам + фентаніл” порівняно з групою “лише фентаніл” [13]. Дослідження на людях показали, що 20 мг нефопаму гідрохлориду є еквівалентними морфіну гідрохлориду 6–12 мг [14]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні внутрішньом’язове введення нефопаму гідрохлориду (20 мг кожні 6 год) знижувало щоденне введення морфіну гідрохлориду на 30 % після абдомінальних оперативних втручань. Дослідженнями показано, що 20 мг нефопаму гідрохлориду, який вводиться внутрішньовенно, з інтервалом через 4 години, перевершує дію 2 г внутрішньовенного пропациетамолу, що

вводиться з однаковими інтервалами [15]. Інше дослідження показало аналогічні потреби у пацієнтів щодо необхідності застосування морфіну гідрохлориду: так, дві групи пацієнтів отримували 20 мг нефопаму гідрохлориду або 10 мг кетаміну після великих хірургічних операцій, при цьому обидва препарати (нефопам і кетамін) були порівняні у вказаних дозах стосовно післяопераційної аналгезії [16].

У сучасних дослідженнях було показано, що нефопам гідрохлорид здатний запобігати розвиткові опіоїдної гіпералгезії після застосування реміфентанілу у великих дозах під час хірургічного втручання [16, 17]. Також нефопам гідрохлорид здатний купірувати больові подразники без пригнічення дихання, впливу на агрегацію тромбоцитів і стан слизової оболонки й моторики шлунково-кишкового тракту, що відрізняє його від класичних НПЗЗ [18]. Для нефопаму гідрохлориду характерний низький ризик звикання при тривалому використанні, виражений протиознобний ефект, особливо значимий на етапі пробудження і в ранньому післяопераційному періоді [19]. Нефопам гідрохлорид і НПЗЗ діють синергічно, що було підтверджено в рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому комбінація цих препаратів привела до значного зниження середньої ефективної дози ( $ED_{50}$ ) і побічних ефектів кожного з них [20].

Використання нефопаму гідрохлориду для лікування післяопераційного болю є звичайною практикою, однак у більшості випадків – лише для легкого та помірного післяопераційного болю. Опіоїди все ж таки залишаються ефективнішими, ніж НПЗЗ та нефопам

гідрохлорид, при сильному гострому болю [21]. Безумовно, повна відмова від застосування опіоїдів при сильному післяопераційному болю на сьогодні неможлива. Одночасне застосування ад'ювантних анальгетиків та опіоїдної схеми зменшує споживання опіоїдів, що може призводити до зменшення пов'язаних з опіоїдами побічних ефектів у післяопераційному періоді. У дослідженнях продемонстровано, що ризик побічних ефектів збільшувався на 1,3 % за кожне наступне збільшення споживання морфіну на 1 мг [21].

Одночасне застосування нефопаму гідрохлориду та декскетопрофену в післяопераційному періоді в онкохворих дозволяє досягти якіснішого знеболювання порівняно з традиційною схемою анальгезії опіатами при набагато кращій переносимості та істотно меншій частоті побічних ефектів [23].

Досить актуальною є проблема післяопераційної гіпотермії у хірургічних хворих, позаяк це може призвести до післяопераційних ускладнень, повільнішого одужання та поганих результатів лікування загалом [24]. На сьогодні докладено багато зусиль для виявлення впливу гіпотермії на пацієнтів, які перенесли оперативне втручання. Згідно з оглядом літератури, від 50 до 90 % пацієнтів, які перенесли операцію, вразливі до післяопераційної гіпотермії за відсутності активних стратегій зігрівання [25]. Одним із клінічних проявів післяопераційної гіпотермії є післяопераційне тремтіння; так, нефопам гідрохлорид є ефективним ЛЗ, який застосовують для лікування саме післяопераційного тремтіння [26]. Механізми, що лежать в основі його протитреморних ефектів і терморегуляторної дії, остаточно не вивчені. Припускають, що нефопам гідрохлорид пригнічує синаптичне захоплення дофаміну, норадреналіну та серотоніну. Крім того, є припущення, що він бере участь у терморегуляції через  $\alpha$ -2-адренорецептори [27, 28].

У ході дослідження впливу нефопаму при синдромі післяопераційного тремору Мельник В. М. та Ложкін В. В. встановили, що після пробудження (закінчен-

ня оперативного втручання) післяопераційний тремор виникав через 1 хв у 19,8 %, через 4 хв – у 20,9 %, через 5 хв – у 20,4 %, від 5 до 10 хв – у 11,7 % хворих.

Після використання нефопаму у 96,7 % пацієнтів з післяопераційним тремором протягом 2 хв після введення ЛЗ тремор зникав [29].

Виходячи з власного досвіду і даних досліджень колеґ [29], профілактичне застосування нефопаму, як і лікувальне введення даного ЛЗ в якості компонента мультимодальної анальгезії, може коригувати виникнення синдрому післяопераційного тремору [30].

Післяопераційний біль на ранніх стадіях формування можна характеризувати як позитивну фізіологічну реакцію з розвитком механізмів, що значно знижують наслідки травмуючої дії [31]. Це служить сигналом пошкодження тканин та ініціює процеси, необхідні для загоєння ран і одужання хворого. Адекватна анальгезія займає ключове місце в реабілітації хворих, запобігаючи розвитку багатьох патологічних зрушень в організмі [32]. Неусунений біль у оперованого пацієнта може бути причиною зростання захворюваності і смертності, незадовільних результатів його хірургічного лікування. Так, очікування і страх болю призводять до обмеження рухливості пацієнта і як наслідок – до адинамії, зниження життєвої ємності легень, гіповентиляції, розвитку пневмоній та ателектазів, тривалого парезу кишечника і розвитку стресових ерозій і виразок слизової шлунково-кишкового тракту, транслокації кишкової флори, гіперкоагуляції, тромбоемболічних ускладнень, затримки виведення сечі, а також біль може провокувати зниження задоволеності пацієнтів наслідками оперативних втручань. Клінічні дослідження показують, що болюсне введення нефопаму гідрохлориду (кожні 4 години протягом 24 годин) показувало суттєвий знеболюючий клінічний ефект, подібний за силою до знеболюючого ефекту морфіну гідрохлориду, але при цьому не викликало клінічно значимих побічних ефектів [33]. *Mimos O et al.* дослідили, що планове застосування нефопаму гідрохлориду в комплексі мультимодальної анальгезії приводить до зниження застосування опіоїдів до 40 % в ранньому післяопераційному періоді [34, 35].

Різні літературні джерела свідчать про різну частоту виникнення побічних ефектів при застосуванні нефопаму гідрохлориду у вигляді нудоти, блювоти, запаморочення, тахікардії, посиленого потовиділення, еритеми та занепокоєння. Але проведення збалансованої загальної анестезії та, можливо, використання дексаметазону в періопераційному періоді може зменшувати прояв вищезгаданих побічних ефектів [36, 37]. Варто зазначити, що використання ЛЗ з антихолінергічними та симпатоміметичними властивостями і нефопаму гідрохлориду може збільшувати ймовірність виникнення тахікардії та підвищення артеріального тиску [38].

Терміни корекції синдрому післяопераційного м'язового тремору після застосування нефопаму гідрохлориду

Час, сек	Відносна кількість хворих
До 30 сек	17,4 %
Від 30 до 60 сек	23,1 %
Від 61 до 120 сек	56,3 %
Від 121 до 180 сек	1,9 %
Довше 181 сек	1,2 %



Власні клінічні спостереження використання нефопаму гідрохлориду показують, що в/м застосування даного ЛЗ викликає менше побічних ефектів (тахікардія, нудота, пітливість), ніж в/в, що може бути пов'язано з клінічно швидшим введенням в/в, ніж рекомендовано в інструкції виробника. Нефопам слід вводити у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю не більше 5 мг/хв протягом не менше ніж 15 хвилин. Одноразова доза на одну ін'єкцію – 20 мг. У разі необхідності введення повторюють кожні 4 години. Доза нефопаму внутрішньом'язово рекомендується 20 мг. Максимальна добова доза – 120 мг. Нефопам можна вводити у звичайному розчині для інфузій (0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози). Оптимальне співвідношення при розведенні – 1 ампула препарату в 50 мл розчину для інфузій.

У літературі зустрічаються посилення на те, що постійне введення нефопаму гідрохлориду може зменшувати частоту його побічних ефектів, але жодне дослідження чітко не продемонструвало перевагу цього способу введення у зменшенні тахікардії та потовиділення. Варто зазначити, що ці посилення ґрунтуються на особистих спостереженнях дослідників [39].

Одна із схем мультимодальної аналгезії, яка використовується на сьогодні у ранньому післяопераційному періоді авторами статті, – саме із застосуванням нефопаму гідрохлориду. Премедикація за 30 хв до операції в/м 20 мг нефопаму гідрохлориду з наступним введенням через 6 годин від першого застосування тричі за добу (тобто в 1 добу операції пацієнт отримує 80 мг нефопаму гідрохлориду – 20 мг кожні 6 год). При важкому оперативному втручанні, політравмі тощо та очікуваному болю середньої та/або високої інтенсивності (а таких пацієнтів більшість), до нефопаму гідрохлориду додаємо НПЗЗ (парацетамол та/або декскетопрофен), і лише при недостатньому ефекті комбінації цих ЛЗ, дія яких спрямована в першу чергу на корекцію болю, використовуємо наркотичні анальгетики. На 2-й і 3-й післяопераційний день дозу нефопаму гідрохлориду зменшуємо покроково на 20 мг щодоби. Так, на 4-ту і 5-ту добу пацієнт отримує лише 20 мг нефопаму гідрохлориду 2 рази на добу. При необхідності (оцінка болю за шкалою ВАШ) пацієнту додається комбінація з НПЗЗ або наркотичного анальгетика, яка проявила найкращий ефект у першу післяопераційну добу.

Результати багатьох досліджень свідчать про те, що хірурги, анестезіологи та інші лікарі при призначенні комбінації ЛЗ, які входять до складу мультимодальної аналгезії, повинні враховувати можливість виникнення побічних ефектів у пацієнтів та обмежувати застосування або зменшувати дозу ЛЗ, які можуть провокувати можливі ускладнення, особливо у пацієнтів з наявними супутніми захворюваннями: артеріальною гі-

пертензією, серцевою аритмією, ішемічною хворобою серця тощо.

Сучасна медицина пропонує широкий спектр знеболювальних фармакологічних препаратів та різних технік регіонального знеболення, які ми застосовуємо при мультимодальному знеболенні у пацієнтів в інтра- та післяопераційному періоді. Ефективність знеболення та задоволеність пацієнтів якісним лікуванням залежить в першу чергу від знань лікаря, від його здатності застосувати та комбінувати ЛЗ у безпечній дозі, яка виявить саме “збалансовану” клінічну дію і дасть можливість забезпечити пацієнту достатній рівень знеболення без виникнення побічних ефектів.

## Висновки

1. Післяопераційне знеболення на основі нефопаму гідрохлориду як компонента мультимодальної аналгезії є ефективним та безпечним при відсутності абсолютних протипоказань.
2. Планове використання нефопаму гідрохлориду для корекції больового синдрому зменшує ускладнення в післяопераційному періоді та покращує якість життя пацієнтів.
3. Нефопам гідрохлорид є одним з найефективніших ЛЗ для корекції синдрому післяопераційного тремору.
4. Застосування нефопаму гідрохлориду в якості ЛЗ, який входить до складу премедикації перед оперативними втручаннями, та компонента мультимодальної аналгезії дозволяє покращити якість післяопераційного періоду за рахунок зменшення больового синдрому, планової корекції синдрому післяопераційного тремору та корекції ускладнень, які виникають на фоні неадекватного лікування больового синдрому.

## References

1. Bouman EAC, Theunissen M, Kessels AG, Keymeulen KB, Joosten EA, Marcus MA, et al. Continuous paravertebral block for postoperative pain compared to general anaesthesia and wound infiltration for major oncological breast surgery. SpringerPlus [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2014 Sep 11;3(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-517>
2. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists †. British Journal of Anaesthesia [Internet]. Elsevier BV; 2009 Feb;102(2):179–90. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aen360>
3. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S. Management of Postoperative Pain: a clinical practice guideline from the American pain

- society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council. *The Journal of Pain*. 2016 Feb 1;17(2):131–57. Available from: <https://doi.org/10.3344/10.1093/bja/89.3.409>
4. William JD. Drug information handbook Drug Information Handbook. Hudson, Ohio: Lexi-Comp Inc. 2013:762–4.
  5. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2002 Sep;89(3):409–23. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/89.3.409>
  6. Huang N, Cunningham F, Laurito CE, Chen C. Can we do better with postoperative pain management? *The American Journal of Surgery* [Internet]. Elsevier BV; 2001 Nov;182(5):440–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00766-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00766-8)
  7. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Regional Anesthesia and Pain Medicine [Internet]. BMJ; 2006 Jan;31(1):47–52. Available from: <https://doi.org/10.1097/00115550-200601000-00010>
  8. White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Current opinion in investigational drugs* (London, England: 2000). 2008 Jan;9(1):76–82.
  9. Fernández-Sánchez MT, Díaz-Trelles R, Groppetti A, Manfredi B, Brini AT, Biella G, et al. Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2002 Sep 1;23(1–3):31–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00726-001-0106-6>
  10. Verleye M, André N, Heulard I, Gillardin J-M. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Research* [Internet]. Elsevier BV; 2004 Jul;1013(2):249–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.04.035>
  11. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2002 Sep;89(3):409–23. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/89.3.409>
  12. Klohs MW, Draper MD, Petracek FJ, Ginzel KH, Ré ON. Benzoxazocines: a new chemical class of centrally acting skeletal muscle relaxants. *Arzneimittel-Forschung*. 1972 Jan;22(1):132.
  13. Jin HS, Kim YC, Yoo Y, Lee C, Cho CW, Kim W. Opioid sparing effect and safety of nefopam in patient controlled analgesia after laparotomy: A randomized, double blind study. *Journal of International Medical Research* [Internet]. SAGE Publications; 2016 Jul 10;44(4):844–54. Available from: <https://doi.org/10.1177/0300060516650783>
  14. Mok MS, Lippmann M, Steen SN. Comparison of intravenous nefopam versus morphine for the relief of postoperative pain. In *clinical pharmacology & therapeutics 1979* Jan 1 (Vol. 25, No. 2, pp. 237–238). 11830 westline industrial dr, st louis, mo 63146–3318: mosby-year book Inc.
  15. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon M-C, Kuhlman L, Mirand A, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection\*. *Anaesthesia* [Internet]. Wiley; 2001 Jun;56(6):520–5. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.01980.x>
  16. Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and Ketamine Comparably Enhance Postoperative Analgesia. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Jan;100(1):169–74. Available from: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000138037.19757.ed>
  17. Tirault M, Derrode N, Clevenot D, Rolland D, Fletcher D, Debaene B. The Effect of Nefopam on Morphine Overconsumption Induced by Large-Dose Remifentanyl During Propofol Anesthesia for Major Abdominal Surgery. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2006 Jan;102(1):110–7. Available from: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000181103.07170.15>
  18. Cho SY, Park AR, Yoon MH, Lee HG, Kim WM, Choi JI. Antinociceptive Effect of Intrathecal Nefopam and Interaction with Morphine in Formalin-Induced Pain of Rats. *The Korean Journal of Pain* [Internet]. Korean Pain Society; 2013;26(1):14. Available from: <https://doi.org/10.3344/kjp.2013.26.1.14>
  19. Kim KH, Abdi S. Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. *The Korean Journal of Pain* [Internet]. Korean Pain Society; 2014;27(2):103. Available from: <https://doi.org/10.3344/kjp.2014.27.2.103>
  20. Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit J-X. Median Effective Dose (ED50) of Nefopam and Ketoprofen in Postoperative Patients. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Jun;102(6):1211–6. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200506000-00022>
  21. Cepeda MS, Vargas L, Ortegon G, Sanchez MA, Carr DB. Comparative Analgesic Efficacy of Patient-Controlled Analgesia with Ketorolac Versus Morphine After Elective Intraabdominal Operations. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1995 Jun;80(6):1150–3. Available from: <https://doi.org/10.1213/00000539-199506000-00014>
  22. Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, Diaz A, Silva C, Morales O. Comparison of Morphine, Ketorolac, and Their Combination for Postoperative Pain. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Dec;103(6):1225–32. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200512000-00018>
  23. Chernij VI, Ermilov GI, Kolganova EA. The use of multimodal analgesia using acupan, dexalgin and nalbuphine in the perioperative period [Primenenie multimodalnoj analgezii s ispolzovaniem akupana, deksalgina i nalbufina v perioperacionnom periode]. *Ukrainian Journal of Extreme Medicine*; 2011;12(3):98–103. [In Ukraine]
  24. Sieber FE, Barnett SR. Preventing Postoperative Complications in the Elderly. *Anesthesiology Clinics* [Internet]. Elsevier BV; 2011 Mar;29(1):83–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2010.11.011>
  25. Leslie K, Sessler DI. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [Internet]. Elsevier BV; 2003 Dec;17(4):485–98. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1521-6896\(03\)00049-1](https://doi.org/10.1016/s1521-6896(03)00049-1)
  26. Kim YA, Kweon TD, Kim M, Lee HI, Lee YJ, Lee K-Y. Compar-

- ison of meperidine and nefopam for prevention of shivering during spinal anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology* [Internet]. The Korean Society of Anesthesiologists; 2013;64(3):229. Available from: <https://doi.org/10.4097/kjae.2013.64.3.229>
27. 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. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [Internet]. Wiley; 1990 Jun;42(6):437–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1990.tb06587.x>
  28. Höcker J, Gruenewald M, Meybohm P, Schaper C, Scholz J, Steinfath M, et al. Nefopam but not physostigmine affects the thermoregulatory response in mice via  $\alpha 2$ -adrenoceptors. *Neuropharmacology* [Internet]. Elsevier BV; 2010 Feb;58(2):495–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.09.001>
  29. Melnik VM, Lozhkin VV. Long-term experience of using nefopam in anesthesiology practice of the Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Ukraine [Mnogoletnij opyt primeneniya nefopama v anesteziologicheskoy praktike GVMKC "Glavnyj voennyj klinicheskij gospiatal" MO Ukrainy]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*; 2013;5:60–64. [In Ukraine]
  30. Bondar MV, Pilipenko MM, Aryeshnikov DB. In the center of respect – Nefopam [V centri uvagi – Nefopam]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*; 2018;5:71–74. [In Ukraine]
  31. Yoon J-U, Byeon G-J, Cheon J-H, Choi Y-M, Ri H-S, Baik S-W. Post-operative intravenous patient-controlled analgesic efficacy of morphine with ketorolac versus nefopam after laparoscopic gynecologic surgery: a randomized non-inferiority trial. *Korean Journal of Anesthesiology* [Internet]. The Korean Society of Anesthesiologists; 2016;69(2):161. Available from: <https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.2.161>
  32. Vadivelu N, Kai A, Tran D, Kodumudi G, Legler A, Ayrian E. Options for perioperative pain management in neurosurgery. *Journal of Pain Research* [Internet]. Informa UK Limited; 2016 Feb;37. Available from: <https://doi.org/10.2147/jpr.s85782>
  33. Hwang B-Y, Kwon J-Y, Lee D-W, Kim E, Kim T-K, Kim H-K. A Randomized Clinical Trial of Nefopam versus Ketorolac Combined With Oxycodone in Patient-Controlled Analgesia after Gynecologic Surgery. *International Journal of Medical Sciences* [Internet]. Ivyspring International Publisher; 2015;12(8):644–9. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijms.11828>
  34. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon M-C, Kuhlman L, Mirand A, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection\*. *Anaesthesia* [Internet]. Wiley; 2001 Jun;56(6):520–5. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.01980.x>
  35. Tirault M, Derrode N, Clevenot D, Rolland D, Fletcher D, Debaene B. The Effect of Nefopam on Morphine Overconsumption Induced by Large-Dose Remifentanyl During Propofol Anesthesia for Major Abdominal Surgery. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2006 Jan;102(1):110–7. Available from: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000181103.07170.15>
  36. Proksch JW, Gentry WB, Owens SM. The effect of rate of drug administration on the extent and time course of phenylidone distribution in rat brain, testis, and serum. *Drug metabolism and disposition*. 2000 Jul 1;28(7):742–7.
  37. Park Y, Kim Y, Kim J. Status Epilepticus Caused by Nefopam. *Journal of Korean Neurosurgical Society* [Internet]. Korean Neurosurgical Society; 2014;56(5):448. Available from: <https://doi.org/10.3340/jkns.2014.56.5.448>
  38. Jose RJ, Shaefi S, Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence. *European Respiratory Review* [Internet]. European Respiratory Society (ERS); 2013 May 31;22(128):106–16. Available from: <https://doi.org/10.1183/09059180.00006412>
  39. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon M-C, Kuhlman L, Mirand A, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection\*. *Anaesthesia* [Internet]. Wiley; 2001 Jun;56(6):520–5. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.01980.x>

### Нефопам гидрохлорид как компонент мультимодальной анальгезии в послеоперационный период

Семененко А. И.

Винницкий национальный медицинский университет  
им. Н. И. Пирогова

Современный подход к мультимодальной схеме послеоперационного обезбоживания включает в себя обязательное применение лекарственных средств, имеющих малое количество побочных эффектов и при этом обладающих полимодальным воздействием на патогенетические звенья развития боли. Нефопам гидрохлорид способен: предотвращать развитие опиоидной гипералгезии, купировать болевые раздражения без угнетения дыхания, влияя на агрегацию тромбоцитов и состояние слизистой оболочки и моторики желудочно-кишечного тракта; это отличает его от классических НПВС. Для нефопама гидрохлорида характерен низкий риск привыкания при длительном использовании, выраженный противоопиоидный эффект, особенно значимый на этапе пробуждения и в раннем послеоперационном периоде.

Послеоперационное обезбоживание на основе нефопама гидрохлорида как компонента мультимодальной анальгезии является эффективным и безопасным при отсутствии абсолютных противопоказаний. Плановое использование нефопама гидрохлорида для коррекции болевого синдрома уменьшает осложнения в послеоперационном периоде и улучшает качество жизни пациентов. Нефопам гидрохлорид является одним из самых эффективных лекарственных средств (ЛС) для коррекции синдрома послеоперационного тремора. Применение нефопама гидрохлорида в качестве ЛС, которое входит в состав премедикации перед оперативными вмешательствами и является компонентом мультимодальной анальгезии, позволяет улучшить качество послеоперационного периода за счет уменьшения болевого синдрома, плановой коррекции синдрома послеоперационного тремора и коррекции осложнений, возникающих на фоне неадекватного лечения болевого синдрома.

**Ключевые слова:** нефопам гидрохлорид, боль, тремор

### Nefopam hydrochloride as a component of multimodal analgesia in the postoperative period

Semenenko A. I.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

The modern approach to the multimodal scheme of postoperative analgesia includes the mandatory use of drugs that have a small number of side effects and at the same time have a polymodal effect on the pathogenetic links of pain development. Nefopam hydrochloride is able to prevent the development of: opioid hyperalgesia, stop pain stimuli without respiratory depression, affect platelet aggregation and the condition of the mucous membrane and motility of the gastrointestinal tract, which distinguishes it from classical NSAIDs. Nefopam hydrochloride is characterized by a low risk of addiction with prolonged use, a pronounced anti-sensory effect, especially significant at the stage of awakening and in the early postoperative period.

Postoperative analgesia based on nefopam hydrochloride as a component of multimodal analgesia is effective and safe in the absence of absolute contraindications. The planned use of nefopam hydrochloride for the correction of pain reduces complications in the postoperative period and improves the quality of life of patients. Nefopam hydrochloride is one of the most effective drugs for the correction of postoperative tremor syndrome. The use of nefopam hydrochloride as a drug, which is a part of premedication before surgical interventions and a component of multimodal analgesia, improves the quality of the postoperative period due to: reduction of pain syndrome, planned correction of postoperative tremor syndrome and correction of complications arising from inadequate treatment of pain syndrome.

**Key words:** nefopam hydrochloride, pain, tremor