

УДК 616-089.5+616.8-009.614-031.49+615.211+543.632.6+533.9+616-053.2
DOI: 10.56871/RBR.2022.41.37.004

ПЛАЗМЕННАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ФЕНТАНИЛА ПРИ СУПРААДДИТИВНОМ ЭФФЕКТЕ НЕФОПАМА В КОМБИНИРОВАННОЙ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ

© Владимир Викторович Лазарев^{1,2,6}, Павел Михайлович Негода⁶, Владислав Владимирович Щукин^{1,2}, Леонид Ефимович Цыпин¹, Елена Александровна Спиридонова², Борис Николаевич Изотов³, Николай Николаевич Ерощенко⁴, Алексей Николаевич Кирюшин⁵

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, ГСП-7

³ Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. 119435, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4

⁴ Центральная химико-токсикологическая лаборатория Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. 127018, Москва, ул. Складочная, д. 1 стр. 17

⁵ Лаборатория аналитической токсикологии Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского. 119034, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

⁶ Российская детская клиническая больница им. Н.И. Пирогова. 119571, Москва, Ленинский пр., д. 117

Контактная информация: Владимир Викторович Лазарев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии. E-mail: lazarev_vv@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-8417-3555>

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Актуальность. Вопрос мультимодального обезболивания при хирургических вмешательствах с комбинированием опиоидных и неопиоидных анальгетиков (в частности, к неопиоидным относится нефопам), актуален как у взрослых, так и у детей. **Цель исследования.** Оценить эффективность применения нефопама с контролем уровня плазменных концентраций фентанила у детей при хирургических вмешательствах. **Материалы и методы.** В рандомизированном исследовании 20 детей (12–18 лет) были распределены на две группы: основная группа (ОГ) n=11 и контрольная группа (КГ) n=9, в которых после идентично выполненной индукции анестезии внутривенно в течение 20 минут вводили 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. При этом в ОГ добавляли нефопам в дозе 0,3 мг/кг, но не более общей дозы 20 мг. Поддержание анальгезии в основной группе (ОГ) осуществляли фентанилом 3 мкг/кг, в контрольной группе (КГ) — 5 мкг/кг, остальные препараты были идентичны, использовали их в эквивалентных дозах и режимах введения, включая инфузионную терапию. Во время анестезии оценивали показатели гемодинамики (ЧСС, АД), уровень глюкозы, лактата и кортизола в плазме крови, кислотно-щелочное состояние (BE, pH), газообмен (P_aO_2 и P_aCO_2), температуру тела (T °C), плазменную концентрацию фентанила. **Результаты исследования.** На всех этапах анестезии не было отмечено статистически значимых различий между группами в оцениваемых показателях за исключением плазменной концентрации фентанила. После введения анальгетика во время индукции его концентрация в ОГ была в пределах 1,8 нг/мл, а в КГ — 2,3 нг/мл. К концу анестезии в ОГ плазменная концентрация фентанила практически не менялась (2,1 нг/мл), в то время как в КГ она достигала 5,3 нг/мл, что фактически на 40% превышало значение этого этапа в ОГ. **Заключение.** Предварительная, за 20 минут до оперативного вмешательства, инфузия нефопама в дозе 0,3 мг/кг, но не более общей дозы 20 мг, обеспечивает эффективную анальгезию при плазменной концентрации фентанила 2 нг/мл и позволяет сократить его общую дозу на 40%.

Ключевые слова: анестезия; нефопам; фентанил; опиоиды; дети; плазменная концентрация.

PLASMA CONCENTRATION OF FENTANYL WITH SUPRAADDITIVE EFFECT OF NEFOPAM IN COMBINED GENERAL ANESTHESIA IN CHILDREN

© Vladimir V. Lazarev^{1,2,6}, Pavel M. Negoda⁶, Vladislav V. Schukin^{1,2}, Leonid E. Tsy-pin¹, Elena A. Spiridonova², Boris N. Izotov³, Nikolai N. Eroshchenko⁴, Alexey N. Kiryushin⁵

¹ Pirogov National Research Medical University. 117997, Moscow, Ostrovityanova st., bld. 1

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 117997, Moscow, Samora Mashela st., bld. 1, GSP-7

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya st., 2/4

⁴ Central Chemical-Toxicological Laboratory, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 127018, Moscow, Skladochnaya st., bld. 1/17

⁵ Laboratory of Analytical Toxicology of the Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of Serbsky. 119034, Moscow, Kropotkinsky per., bld. 23

⁶ Russian Children Clinical Hospital of Pirogov. 119571, Moscow, Leninsky pr., bld. 117

Contact information: Vladimir V. Lazarev — M.D., Ph.D., Professor, Chairman of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: lazarev_vv@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-8417-3555>

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Introduction. The issue of multimodal anesthesia in surgical interventions with the combination of opioid and non-opioid analgesics, which include nefopam, is relevant in both adults and children. **Objectives.** To evaluate the effectiveness of using nefopam with the control of the level of plasma fentanyl concentrations in children during surgical interventions. **Material and methods.** In a randomized study, 20 children (12–18 y.o.) were divided into two groups, the main group (OG) n=11 and the control group (CG) n=9, in which 100 ml of 0.9% sodium chloride solution was administered intravenously for 20 minutes after identically performed induction of anesthesia. Nefopam was added to the OG at a dose of 0.3 mg/kg, but not more than a total dose of 20 mg. Analgesia was maintained in the OG with fentanyl 3 µg/kg, in the CG — 5 µg/kg, the other drugs were identical, they were used in equivalent dosages and modes of administration. Hemodynamic parameters (HR, BP), plasma glucose, lactate, cortisol, acid-base status (BE, pH), gas exchange (P_aO_2 , P_aCO_2), body temperature (T °C) and plasma concentration of fentanyl were assessed during anesthesia. **Results.** All parameters except fentanyl concentration had no significant differences between the groups. After the administration of the analgesic during induction, its concentration in the OG was within 1.8 ng/ml, and in the CG — 2.3 ng/ml. By the end of anesthesia in the MG, the plasma concentration of fentanyl practically did not change (2.1 ng/ml), while in the CG it reached 5.3 ng/ml, which actually exceeded the value of this stage in the MG by 40%. **Conclusion.** Preliminary, 20 minutes before surgery, infusion of nefopam at a dose of 0.3 mg/kg, but not more than a total dose of 20 mg, provides effective analgesia at a plasma fentanyl concentration of 2 ng/ml and reduces its total dose by 40%.

Key words: anesthesia, nefopam, fentanyl, opioids, children, plasma concentration

Вопрос мультимодального обезболевания при хирургических вмешательствах с применением препаратов различных фармацевтических групп актуален как в практике у взрослых, так и у детей [2, 9]. Одним из представителей неопиоидных центральных анальгетиков является препарат нефопам, успешно применяемый у взрослых [5–12]. Однако в детской практике анестезиологического обеспечения такие работы единичны [3, 4]. Ни в оценке применения нефопам у взрослых, ни у детей нам не встретились сообщения, где был бы представлен анализ эффективности использования анальгетика с контролем уровня плазменной концентрации совместно применяемого с ним опиоида, которой было бы достаточно для проведения эффективного анестезиологического пособия. В ранее опубликованных исследованиях минимальная достаточная интраоперационная концентрация фентанила в плазме в сочетании с пропофолом у взрослых пациентов определяется величиной 1 нг/мл [1]. У детей отмечено, что на фоне использования севофлурана концентрация фентанила, эффективная для выполнения хирургических вмешательств, может быть и менее 1 нг/мл [13].

В представляемом исследовании была поставлена **цель** — оценить эффективность применения нефопам с

контролем уровня плазменных концентраций фентанила у детей при хирургических вмешательствах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование было включено 20 детей с различной хирургической патологией и исходным физическим статусом, оцениваемым по ASA 2-3, оперированных в условиях общей анестезии. Характеристика больных представлена в таблице 1.

По всем оцениваемым показателям статистически значимых различий не отмечалось.

Критерии включения: физический статус, оцениваемый по ASA 2-3; возраст 12–18 лет; характер и объем хирургического вмешательства, не требующий гемотрансфузий и использования коллоидных инфузионных препаратов; интраоперационная инфузионная терапия кристаллоидным сбалансированным раствором стерофундина 7–10 мл/кг в час.

Критерии исключения: наличие в анамнезе каких-либо побочных эффектов на нефопам; возраст менее 12 лет; urgentные хирургические вмешательства; потребность во время хирургического вмешательства гемотрансфузий и использо-



Таблица 1

Распределение пациентов по антропометрическим данным, продолжительности оперативного вмешательства и анестезиологического обеспечения

Показатель	Основная группа (n=11)	Контрольная группа (n=9)	p
Возраст, годы	14,6±1,7	15,3±1,4	0,53
Масса тела, кг	56,9±16,7	61,3±15,3	0,74
Рост, см	162,6±6,9	159,8±7,9	0,73
Продолжительность операции, мин	83,8±32,8	85,7±26,4	0,58
Продолжительность анестезии, мин	152,5±35,6	153,6±29,8	0,62

вания коллоидных инфузионных препаратов; объем инфузионной терапии вне пределов 7–10 мл/кг в час.

Распределение больных по группам производилось с использованием таблиц случайных чисел.

Протокол анестезии в обеих группах предусматривал: постановку периферического катетера, индукцию анестезии ингаляцией севофлурана 8 об% в потоке 100% кислорода 6–8 л в минуту, внутривенно фентанил 2 мкг/кг и рокурониум 0,6 мг/кг с последующей интубацией трахеи. Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией севофлурана в 1-й минимальной альвеолярной концентрации (МАК) по полузакрытому контуру в потоке 2 л/мин кислородно-воздушной смеси ($F_iO_2=0,3$), постоянной инфузией рокурониума в дозе 0,3 мг/кг в час для поддержания миоплегии и постоянной инфузией фентанила в дозе 5 мкг/кг в час в контрольной группе (КГ) — 9 человек, и 3 мкг/кг в час в основной группе (ОГ) — 11 человек. В ОГ за 15–20 минут до начала оперативного вмешательства сразу после индукции анестезии и интубации трахеи выполняли внутривенную инфузию нефопама в дозе 0,3 мг/кг, но не более 20 мг общей разовой дозы в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В КГ также выполняли инфузию 0,9% раствора натрия хлорида, но без нефопама. После окончания введения 0,9% раствора натрия хлорида в обеих группах проводили интраоперационно инфузионную терапию сбалансированным кристалло-

идным раствором стерофундина в объеме 7–10 мл/кг в час до окончания анестезии.

Интраоперационный мониторинг включал: показатели гемодинамики (частоту сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивного систолического и диастолического артериального давления (АДс, АДд); пульсоксиметрии (насыщение крови кислородом ($pSatO_2$)); кислотно-основного состояния (КОС) крови (кислотность крови (pH), парциальное давление кислорода в артериальной (артериализированной) крови (P_aO_2), парциальное давление углекислого газа в артериальной (артериализированной) крови (P_aCO_2); величину дефицита оснований (BE)); значения углекислого газа (CO_2) в конечной фракции выдыхаемой газовой смеси ($etCO_2$); центральную температуру тела, измеренную в градусах Цельсия ($T \text{ } ^\circ C$); концентрацию фентанила в плазме крови на этапах исследования.

Оцениваемые показатели регистрировались на этапах исследования: 1-й этап — исходное значение — на операционном столе, до начала индукции анестезии; 2-й этап — через 5 минут после интубации трахеи; 3-й этап — кожный разрез; 4-й этап — ушивание раны.

Оценка показателей гемодинамики и значений $pSatO_2$, $etCO_2$, температуры тела, измеряемой в слуховом проходе, производилась при помощи модульного монитора пациента Dräger Infinity Delta, производства Draeger Medical Systems, Inc. США.

Оборудование и условия хроматографии

Оборудование	Perkin Elmer — Flexar FX10, США
Колонка	ProntoSIL 120-3-C18 AQ (2×75 мм, 3 μm)
Температура колонки	50 $^\circ C$
Условия насоса	Градиент: 0,0–0,1 мин — 2% органическая фаза: ацетонитрил, 0,1% муравьиной кислоты, 98% водная фаза: 0,1% муравьиной кислоты; 0,1 мин — 2% органическая фаза: ацетонитрил, 0,1% муравьиной кислоты; 2,5 мин — 100% органическая фаза: ацетонитрил, 0,1% муравьиной кислоты; 5,0 мин — 2% органическая фаза: MeOH, 98% водная фаза: 0,1% муравьиной кислоты
Объем вкола	5 мкл
Расход	350 мкл/мин

Детектор — масс-спектрометр

Оборудование	Sciex-4500 QTRAP, Канада
Режим ионизации	ESI+ — Электроспрей-ионизация в положительном режиме
MRM (Multiple Reaction Monitoring) — переход фентанил	337.2/188.0
MRM — переход верапамил (внутр. стандарт)	455.1/165.2

Значения КОС получали в артериализированной капиллярной крови из среднего пальца одной из рук в комплексе показателей на аппарате Radiometr ABL 800 Flex.

Фентанил в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС-МС).

МЕТОДИКА ПРОБОПОДГОТОВКИ ОБРАЗЦОВ ПЛАЗМЫ ДЛЯ АНАЛИЗА ФЕНТАНИЛА

Экстракция аналитов производилась с помощью фильтрации через 96-well OSTRO Sample Preparation Plate. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Затем в каждую лунку картриджа 96-well OSTRO Sample Preparation Plate помещали 100 мкл исследуемой плазмы и добавляли 400 мкл раствора верапамила в метаноле с концентрацией 50 нг/мл. Картриджи встряхивали 2–3 мин и подвергали вакуумному фильтрованию в течение 5 мин. 400 мкл фильтрата переносили в виалы для автосамплера хроматографа и анализировали.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoft©

Statistica 23.0 и Microsoft® Office Excel 2016 для Microsoft® Windows. Для данных, не соответствующих закону нормального распределения, результаты представлены в виде медианы (Me), квартилей (Q_1 , Q_3). Данные, соответствующие закону нормального распределения (оценивались на основании теста Шапиро–Уилка), представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения ($\pm\sigma$). Анализ различий между группами осуществлялся при помощи методов непараметрической статистики критериев Манна–Уитни (U-тест) и Вилкоксона (W-тест), в случае нормального распределения использовался критерий Стьюдента (t-тест). За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика ЧСС и АД в обеих группах характеризовалась поэтапным статистически значимым снижением значений показателей (табл. 2), абсолютные величины которых свидетельствовали об эффективности анестезии.

При этом межгрупповые этапные различия были статистически незначимы, и это указывало на сопоставимость

Таблица 2

Динамика оцениваемых показателей на этапах исследования в основной и контрольной группах

Показатель	Группа	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
ЧСС, в мин	ОГ	103,25±4,46	94,38±4,71	85,13±7,95	88,13±5,46
	p		0,002	0,004	0,002
	КГ	113,00±10,21	100,14±10,81	85,29±8,59	87,14±10,04
	p		0,001	0,001	0,001
p*		0,042	0,178	0,811	0,530
АДс, мм рт.ст.	ОГ	117,75±9,45	102,50±7,65	101,50±5,97	101,88±5,16
	p		0,001	0,001	0,006
	КГ	118,14±10,24	106,29±6,08	103,86±6,89	100,14±9,78
	p		0,001	0,001	0,001
p*		1,000	0,392	0,522	0,943
АДд, мм рт.ст.	ОГ	72,75±5,54	69,50±3,02	66,63±4,34	65,63±4,17
	p		0,019	0,005	0,001
	КГ	76,14±3,72	71,57±4,54	68,14±3,93	66,29±3,55
	p		0,046	0,001	0,001
p*		0,117	0,420	0,505	0,600

Продолжение табл. 2

Показатель	Группа	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
pSatO ₂ , %	ОГ	97,38±1,50	99,37±0,91	99,63±0,74	99,88±0,35
	p		0,001	0,001	0,356
	КГ	98,00±1,15	99,57±0,78	98,00±0,82	98,14±1,22
	p		0,010	0,117	0,818
p*		0,715	1,000	0,170	0,177
pH	ОГ	7,40±0,03	7,39±0,04	7,36±0,05	7,38±0,04
	p		0,539	0,082	0,267
	КГ	7,40±0,02	7,40±0,03	7,42±0,03	7,40±0,04
	p		0,829	0,150	0,876
p*		0,935	0,676	0,088	0,297
P _a O ₂ , мм рт.ст.	ОГ	87,29±2,69	118,29±6,10	95,28±4,23	93,14±2,34
	p		0,001	0,005	0,013
	КГ	84,29±3,35	114,14±4,67	95,00±5,23	95,29±3,99
	p		0,001	0,001	0,001
p*		0,175	0,115	0,930	0,208
P _a CO ₂ , мм рт.ст.	ОГ	41,84±5,16	34,57±5,03	34,03±3,75	36,30±3,95
	p		0,016	0,007	0,079
	КГ	42,13±5,03	34,57±5,03	34,03±3,75	35,97±4,08
	p		0,011	0,004	0,067
p*		0,356	1,000	1,000	1,000
BE, ммоль/л (на этапе 2 «-», а на 3 и 4 «-»)	ОГ	0,07±1,41	-1,31±1,42	-0,15±1,31	-0,79±1,24
	p		0,112	0,792	0,283
	КГ	0,29±1,25	-0,7±1,42	-0,74±2,08	-1,13±0,60
	p		0,173	0,245	0,039
p*		0,779	0,571	0,505	0,574
etCO ₂ , мм рт.ст.	ОГ	39,00±2,83	32,88±4,23	33,63±3,07	34,25±1,58
	p		0,051	0,024	0,007
	КГ	40,43±3,41	29,71±3,50	30,57±3,99	31,71±3,30
	p		0,001	0,001	0,001
p*		0,310	0,249	0,190	0,038
T, °C	ОГ	36,61±0,10	35,80±0,70	35,47±0,98	34,49±0,66
	p		0,203	0,034	0,017
	КГ	36,63±0,15	35,97±0,81	35,26±0,71	34,13±0,47
	p		0,071	0,021	0,001
p*		0,846	0,752	0,818	1,000
Глюкоза, ммоль/л	ОГ	4,79±0,94	4,93±0,89	4,91±0,91	4,86±0,68
	p		0,070	0,157	0,733
	КГ	5,64±0,59	5,84±0,72	5,50±0,77	5,64±0,56
	p		0,312	0,701	1
p*		0,086	0,179	0,154	0,072

Окончание табл. 2

Показатель	Группа	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
Кортизол, нмоль/л	ОГ	10,83±2,89	10,18±3,45	9,61±2,90	9,01±2,50
	p		0,930	0,012	0,014
	КГ	11,15±7,10	9,24±8,60	7,94±5,80	9,44±6,10
	p		0,487	0,145	0,239
p*		0,912	0,657	0,398	0,848
Лактат, ммоль/л	ОГ	1,25±0,35	1,30±0,42	1,20±0,39	1,23±0,37
	p		0,736	0,376	0,527
	КГ	1,97±0,97	1,84±0,88	1,84±0,57	1,83±0,75
	p		0,582	0,705	0,727
p*		0,175	0,282	0,134	0,074

Примечание: p — статистически значимое отличие от 1-го этапа, p* — статистически значимое отличие между группами на этапах исследования.

достигаемого в исследуемых группах уровня анестезиологического обеспечения.

Уровни глюкозы и кортизола как маркеры стресс-реакции на оперативное вмешательство на протяжении всей анестезии в обеих группах были близки к исходным значениям. Статистически значимые различия были выявлены только в ОГ при оценке кортизола на 3-м (p=0,012) и 4-м (p=0,014) этапах, концентрация которого в плазме крови была при этом ниже исходного уровня.

Отсутствием статистически значимых различий между группами и между этапами внутри каждой группы на про-

тяжении всего исследования характеризовалась динамика значений лактата, дефицита оснований (BE) и кислотности крови (pH), что свидетельствовало о постоянстве гомеостаза внутренней среды у пациентов исследуемых выборок и давало основание исключить значимость влияния этих показателей на фармакокинетику применяемых препаратов анестезии.

Динамика изменений pSatO₂, P_aO₂ и P_aCO₂ указывала на имевшие место статистически значимые различия на этапах исследования внутри групп, обусловленные использованием высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси на

Таблица 3

Плазменная концентрация фентанила (в пикограммах, пкг)

Группа и номер обследованного пациента	Этап исследования		
	2	3	4
Контрольная			
1	3107,29	3924,52	5669,94
2	4518,91	9394,59	7633,05
3	1015,27	4291,59	3543,04
4	2312,96	3601,07	5320,37
5	2339,88	8577,98	4587,65
6	1295,49	3327,37	5684,83
7	1756,33	2063,01	2389,69
Me (Q ₁ , Q ₃)	2312,96 (1525,91; 2723,59)	3924,52 (3462,22; 6434,79), p=0,01	5320,37 (4065,34; 5677,38), p=0,004
Основная			
1	1847,27	1122,63	1287,71
2	2555,83	1752,76	1983,15
3	2555,53	1710,56	3930,19
4	1842,26	2138,54	2424,77

Окончание табл. 3

Группа и номер обследованного пациента	Этап исследования		
5	1272,63	1972,16	3024,21
6	1046,95	1366,63	2094,26
7	1311,04	1192,24	2343,27
8	4908,17	1491,63	1734,04
9	1158,21	2420,76	4658,56
10	2761,85	1071,78	1353,7
11	2061,24	2520,15	1351,92
Me (Q ₁ , Q ₃)	1847,27 (1291,84; 2555,68)	1710,56 (1,279,44; 2055,35), p=0,27	2094,26 (1543,87; 2724,49), p=0,58
p*	0,7530	0,0003	0,0015

Примечание: p — статистически значимое отличие от 2-го этапа; p* — статистически значимое отличие между группами на этапах исследования.

этапе индукции анестезии и применением гипервентиляции перед интубацией трахеи. При этом межгрупповые различия были статистически незначимы на протяжении всего исследования.

Температура тела исследованных пациентов в течение анестезии статистически значимо снижалась к 4-му этапу в обеих группах — ОГ (p=0,017) и КГ (p < 0,001), оставаясь на нижней границе допустимых значений. Однако между группами на всех этапах исследования статистически значимых различий не было.

Плазменная концентрация фентанила в КГ была статистически значимо (p=0,0015) выше, за исключением исходного значения, на всем протяжении анестезии в сравнении с ОГ (табл. 3).

При этом в КГ концентрация анальгетика в плазме к концу анестезии динамично повышалась, достигая максимума на 4-м этапе — 5320,37 (4065,34; 5677,38) пкг (p=0,004), а в ОГ она была близка к исходному уровню — 2094,26 (1543,87; 2724,49) пкг (p=0,58).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают многочисленные сведения о целесообразности в протоколах обезболивания наряду с нефармакологическими методами использовать фармакологические, сочетая неопиоидные и опиоидные анальгетики для снижения таких неблагоприятных эффектов, как тошнота и рвота, угнетение дыхания, запоры, задержка мочи, толерантность или резистентность к опиоидам, гипералгезия, обусловленная опиоидами [14–17]. Схемы периоперационного обезболивания должны сводить к минимуму или полностью исключать использование опиоидов, когда это возможно [18]. Данные выполненного исследования указывают, что для проведения оперативного вмешательства возможно снижение дозы опиоидного анальгетика фентанила до 40%

на фоне применения неопиоидного нестероидного анальгетика центрального действия — нефопама. Поддержание интраоперационно плазменной концентрации фентанила в 2 нг/мл на фоне предварительно выполненной инфузии нефопама в дозе не более 0,3 мг/кг было сопоставимо по эффективности обезболивания с 5 нг/мл без нефопама. Эффективность и безопасность нефопама были оценены также в нескольких исследованиях для послеоперационной анальгезии [19, 20]. Недавний метаанализ показал, что внутривенная инфузия нефопама помогает снизить количество баллов послеоперационной боли, потребление опиоидов и побочных эффектов, связанных с опиоидами [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительная, за 20 минут до оперативного вмешательства, инфузия нефопама в дозе 0,3 мг/кг, но не более общей дозы 20 мг, обеспечивает эффективную анальгезию при плазменной концентрации фентанила 2 нг/мл и позволяет сократить его общую дозу на 40%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Absalom A.R., Struys M.M. Overview of Target Controlled Infusion and Total Intravenous Anaesthesia. Academia Press. Belgium; 2005: 4–9; 45–49; 52.
2. Girard Ph., Chauvin M., Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2016; 43: 3–12.
3. Hannington-Kiff J.G. The need for analgesic cover after ENT surgery—comparison of nefopam and papaveretum. Anaesthesia. 1985; 40: 76–8.
4. Wilkinson P.A. A double-blind comparison of nefopam and placebo used as a premedication in children. Anaesthesia. 1984; 39: 815–9.

5. Баландин В.В., Горобец Е.С. Послеоперационное обезбоживание нефопамом и нестероидными противовоспалительными препаратами у больных, оперированных по поводу опухолей области головы и шеи. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 1: 40–3.
6. Еременко А.А., Сорокина Л.С., Павлов М.В. Применение анальгетика центрального действия нефопама для послеоперационного обезбоживания у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 2: 78–82.
7. Кузьмин В.В. Обезболивание нефопама гидрохлоридом после эстетических и пластических операций. *Уральский медицинский журнал*. 2013; 4: 107–11.
8. Кузьмин В.В. Послеоперационное обезбоживание нефопама гидрохлоридом в пластической хирургии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2013; 2: 17–22.
9. Овечкин А.М. Роль и место нефопама (акупана®) в схемах мультимодальной послеоперационной анальгезии (обзор литературы). *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2011; 4(V): 5–12.
10. Полушин Ю.С., Вартанова И.В., Беженарь В.Ф. и др. Оценка эффективности сочетанного применения нефопама гидрохлорида и кетопрофена в лечении послеоперационного болевого синдрома у больных эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 6: 48–53.
11. Тимербаев В.Х., Смирнова О.В., Генев П.Г. и др. Оценка обезбоживания пациентов с использованием различных схем мультимодальной анальгезии после травматичных гинекологических операций. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 2: 32–7.
12. Хороненко В.Э., Петрова В.В., Стенина И.И. Неопиоидный анальгетик центрального действия нефопам в комплексном послеоперационном обезбоживании онкохирургических вмешательств. *Онкология*. 2014; 3: 18–21.
13. Цыпин Л.Е., Лазарев В.В., Брызжева И.А. и др. Оценка анальгетического компонента при общей анестезии севофлураном и фентанилом у детей. *Детская больница*. 2011; 2(44): 35–9.
14. Kadado A., Slotkin S., Akiouamen N.O. et al. Total Knee Arthroplasty: Opioid-Free Analgesia in a Patient with Opioid-Induced Hyperalgesia: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 2020; 10: e20.
15. Lavand'homme P., Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. 2017; 31: 487–98.
16. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Предоперационная подготовка к анестезии у детей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17(3): 79–94.
17. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. *Анестезия в педиатрии: Пособие для врачей*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2013.
18. Soffin E.M., Wetmore D.S., Beckman J.D. et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: A retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus*. 2019; 46: e8.
19. Oh C.S., Jung E., Lee S.J., Kim S.H. Effect of nefopam versus fentanyl — based patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: A prospective double-blind randomized controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin*. 2015; 31: 1599–1607.
20. Zheng J., Han W., Han X.D. et al. Effect of naloxone on intravenous fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine*. 2016; 95: 5074.
21. Zhao T., Shen Z., Sheng S. The efficacy and safety of nefopam for pain relief during laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97(10): e0089.

REFERENCES

1. Absalom A.R., Struys M.M. *Overview of Target Controlled Infusion and Total Intravenous Anaesthesia*. Academia Press. Belgium; 2005: 4–9; 45–49; 52.
2. Girard Ph., Chauvin M., Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2016; 43: 3–12.
3. Hannington-Kiff J.G. The need for analgesic cover after ENT surgery-comparison of nefopam and papaveretum. *Anaesthesia*. 1985; 40: 76–8.
4. Wilkinson P.A. A double-blind comparison of nefopam and placebo used as a premedication in children. *Anaesthesia*. 1984; 39: 815–9.
5. Balandin V.V., Gorobets E.S. Postoperative analgesia with nefopam and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients operated on for head and neck tumors. *Anesthesiology and reanimatology*. 2014; 1: 40–3. (in Russian).
6. Eremenko A.A., Sorokina L.S., Pavlov M.V. The use of the centrally acting analgesic nefopam for postoperative pain relief in cardiac surgery patients. *Anesthesiology and reanimatology*. 2013; 2: 78–82. (in Russian).
7. Kuzmin V.V. Anesthesia of nefopam hydrochloride after aesthetic and plastic surgeries. *Ural Medical Journal*. 2013; 4: 107–11. (in Russian).
8. Kuzmin V.V. Postoperative anesthesia of nefopam hydrochloride in plastic surgery. *Regional anesthesia and treatment of acute pain*. 2013; 2: 17–22. (in Russian).
9. Ovechkin A.M. The role and place of nefopam (acupana®) in multimodal postoperative analgesia regimens (literature review). *Regional anesthesia and the treatment of acute pain*. 2011; 4(V): 5–12. (in Russian).
10. Polushin Yu.S., Vartanova I.V., Bezhenar V.F. i dr. Evaluation of the effectiveness of the combined use of nefopam hydrochloride and ketoprofen in the treatment of postoperative pain in patients with endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012; 6: 48–53. (in Russian).
11. Timerbaev V.Kh., Smirnova O.V., Genov P.G. i dr. Evaluation of pain relief in patients using various schemes of multimodal analgesia after traumatic gynecological operations. *Anesthesiology and resuscitation*. 2014; 2: 32–7. (in Russian).
12. Khoronenko V.E., Petrova V.V., Stenina I.I. Non-opioid centrally acting analgesic nefopam in complex postoperative analgesia of oncosurgical interventions. *Oncology*. 2014; 3: 18–21. (in Russian).



13. Tsylin L.E., Lazarev V.V., Bryzheva I.A. Evaluation of the analgesic component in general anesthesia with sevoflurane and fentanyl in children. *J. Children Hospital.* 2011; 2(44): 35–9. (in Russian).
14. Kadado A., Slotkin S., Akiyamen N.O. i dr. Total Knee Arthroplasty: Opioid-Free Analgesia in a Patient with Opioid-Induced Hyperalgesia: A Case Report. *JBJS Case Connect.* 2020; 10: e20.
15. Lavand'homme P., Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2017; 31: 487–98.
16. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Pre-operative preparation to anesthesia in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020; 17(3): 79–94. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94. (in Russian).
17. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Gordeev V.I. Anesthesia in Pediatrics: A Handbook for Physicians. St. Petersburg: ELBI-SPb Publ.; 2013. (in Russian).
18. Soffin E.M., Wetmore D.S., Beckman J.D. i dr. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: A retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus.* 2019; 46: e8.
19. Oh C.S., Jung E., Lee S.J., Kim S.H. Effect of nefopam versus fentanyl — based patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: A prospective double-blind randomized controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015; 31: 1599–1607.
20. Zheng J., Han W., Han X.D. i dr. Effect of naloxone on intravenous fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine.* 2016; 95: 5074.
21. Zhao T., Shen Z., Sheng S. The efficacy and safety of nefopam for pain relief during laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97(10): e0089.