

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA654106>

EDN: REJNQL



Нефопам как альтернатива нестероидным противовоспалительным препаратам в схемах периоперационного обезболивания: описательный обзор литературы

А.М. Овечкин, М.Е. Политов, В.Ф. Петровский, М.А. Шеина, С.В. Сокологорский

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) служат основой современных схем периоперационного обезболивания. Однако их применение ограничено широким спектром серьёзных нежелательных реакций и противопоказаний. Целью нашего обзора литературы стала основанная на анализе литературы оценка анальгетического эффекта и безопасности применения неопиоидного анальгетика центрального действия нефопама в схемах периоперационного обезболивания в качестве альтернативы препаратам группы НПВС. Поиск источников проводили в электронных медицинских базах данных и библиотеках PubMed (MEDLINE), Cochrane Library, eLibrary (РИНЦ). Поисковые запросы были сформированы за период с 01.07.2024 по 30.12.24. Установлен отчётливый анальгетический и опиоидсберегающий эффект нефопама в лапароскопической хирургии, хирургии позвоночника, кардиохирургии, трансплантологии и у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Дополнительные позитивные эффекты нефопама включают профилактику и купирование послеоперационного озноба, а также устранение дискомфорта и болевых ощущений при катетеризации мочевого пузыря. Основные нежелательные реакции применения нефопама включают избыточную потливость пациентов, тахикардию при внутривенном введении, сухость во рту. Таким образом, профиль безопасности этого препарата можно считать предпочтительным в сравнении с таковым лекарственных средств группы НПВС.

Ключевые слова: нефопам; послеоперационная аналгезия; опиоидсберегающий эффект; нежелательные реакции нефопама.

Как цитировать:

Овечкин А.М., Политов М.Е., Петровский В.Ф., Шеина М.А., Сокологорский С.В. Нефопам как альтернатива нестероидным противовоспалительным препаратам в схемах периоперационного обезболивания: описательный обзор литературы // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2025. Т. 19, № 1. С. 18–28. DOI: 10.17816/RA654106 EDN: REJNQL

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA654106>

EDN: REJNQL

Nefopam as an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perioperative pain management: A narrative review

Alexei M. Ovechkin, Mikhail E. Politov, Vladimir F. Petrovskii, Maria A. Sheina, Sergey V. Sokologorskiy

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) constitute the foundation of contemporary perioperative pain management regimens. However, their use is often limited by a broad range of serious adverse effects and contraindications. This review, based on an analysis of the scientific sources, aims to evaluate the analgesic efficacy and safety of nefopam, a centrally acting non-opioid analgesic, as an alternative to NSAIDs in perioperative pain management regimens. A search of medical databases, including PubMed (MEDLINE), the Cochrane Library, and eLibrary (RSCI), was conducted from July 1 to December 30, 2024. Nefopam has demonstrated consistent analgesic and opioid-sparing effects in laparoscopic surgery, spinal surgery, cardiac surgery, and transplantation, as well as in patients in intensive care units. Additional beneficial effects include prevention and treatment of postoperative shivering and reduction of discomfort and pain associated with urinary catheterization. The most commonly reported adverse effects of nefopam include excessive sweating, tachycardia following intravenous administration, and dry mouth. Overall, nefopam appears to have a more favorable safety profile compared with NSAIDs.

Keywords: nefopam; postoperative analgesia; opioid-sparing effect; nefopam adverse effects.

To cite this article:

Ovechkin AM, Politov ME, Petrovskii VF, Sheina MA, Sokologorskiy SV. Nefopam as an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perioperative pain management: A narrative review. *Regional anesthesia and acute pain management*. 2025;19(1):18–28. DOI: 10.17816/RA654106 EDN: REJNQL

Received: 09.02.2025

Accepted: 09.03.2025

Published online: 15.03.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются основой современных схем периоперационной мультимодальной анальгезии. В комбинации с парацетамолом, эффективность которого подтверждена данными доказательной медицины самого высокого уровня, они составляют так называемую базисную анальгезию и включены во все современные рекомендации по послеоперационному обезболиванию [1–3].

Одним из основных сдерживающих факторов периоперационного назначения НПВС является вероятность возникновения таких присущих им осложнений, как повышенная кровоточивость тканей, ulcerогенное действие, нефротоксический эффект и т.д. Неблагоприятный профиль безопасности препаратов этой группы очевиден уже при ознакомлении с официальными инструкциями по их использованию, содержащими объемный список противопоказаний к их назначению. Так, к противопоказаниям относятся полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе), гиповолемия (независимо от вызвавшей ее причины), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, гипокоагуляция, кровотечения или высокий риск их развития, тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжёлая печеночная недостаточность или активное заболевание печени, состояние после проведения аортокоронарного шунтирования, подтверждённая гиперкалиемия, воспалительные заболевания кишечника, беременность, период родов, период лактации, возраст до 16–18 лет.

Не менее впечатляет раздел инструкций¹ «применять с осторожностью», содержащий такие пункты, как бронхиальная астма, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет и (важно!) послеоперационный период. Этот пункт содержится в инструкциях к кеторолаку (наиболее широко применяемому для послеоперационного обезболивания препарату группы НПВС), диклофенаку и лорноксикаму (с пометкой «у пожилых пациентов»).

Столь ли оправданы опасения, указанные в инструкциях? Увы. Согласно данным метаанализа N. Elia и соавт., применение НПВС в схемах обезболивания повышает риск послеоперационного кровотечения с 0 до 1,7% [4]. Ретроспективное когортное исследование, проведённое в 35 клиниках США и включившее 10 272 пациента, которым в послеоперационном периоде парентерально вводили кеторолак, а также 10 247 пациентов, получавших исключительно опиоидные анальгетики, продемонстрировало повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне применения НПВС в 1,3 раза [5].

По данным мультицентрового исследования, включившего 49 клиник 8 стран Европы, клинически значимые нежелательные реакции послеоперационного назначения НПВС, включающие повышенную кровоточивость ран, желудочно-кишечные кровотечения, острую почечную недостаточность, были зафиксированы у 1,4% пациентов из 11 245 [6]. При этом вероятность повышенной кровоточивости раны увеличивалась в 3 раза на фоне параллельного с НПВС назначения антикоагулянтов (был выше риск при использовании нефракционированного гепарина в сравнении с низкомолекулярными гепаринами) [6].

Метаанализ 8 контролируемых рандомизированных исследований показал, что назначение НПВС снижает клиренс креатинина на 18 мл/мин (в норме клиренс креатинина равен 80–120 мл/мин), а экскрецию калия — на 38 ммоль/сут (нормальная экскреция составляет до 100 ммоль/сут) в 1-е сут после операции [7]. Этот эффект наблюдали вне зависимости от назначенного НПВС [7].

Даже кратковременное назначение большинства НПВС сопряжено с повышенным риском повторного инфаркта миокарда и смерти среди пациентов, ранее перенёсших острый инфаркт миокарда [8]. Исследование, выполненное у 4433 пациентов, получавших различные неселективные НПВС, показало трехкратное повышение риска развития тромбоэмболии лёгочной артерии (скорректированное отношение шансов, ОШ, 3,19, 95% доверительный интервал, ДИ, 2,73–3,72) в сравнении с 16 802 больными, не получавшими препараты этой группы [9]. При этом кратковременное назначение НПВС ассоциировалось с почти пятикратным увеличением частоты этого грозного осложнения (ОШ=4,77, 95% ДИ 3,92–5,81) в сравнении с их длительным приёмом (ОШ=1,83, 95% ДИ 1,47–2,28) [9]. Полагают, что повышенный риск кардиоваскулярных осложнений, обусловленных назначением НПВС, ассоциирован с подавлением ими синтеза простаглицина, который препятствует агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбоксаном [10].

Очень важными с клинической точки зрения являются данные о способности НПВС повышать риск несостоятельности кишечных анастомозов в колоректальной хирургии. Анализ результатов хирургического лечения 13 082 пациентов, перенёсших операции на толстом кишечнике в различных клиниках США, показал повышение частоты несостоятельности анастомозов на 24% у пациентов, которые в периоперационный период получали НПВС [11]. Годом позже были опубликованы данные ещё более масштабного исследования (398 752 пациента, прооперированных на желудочно-кишечном тракте), выполненного в клинике университета Вашингтона (Сиэтл, США) и посвящённого влиянию кеторолака на течение послеоперационного периода [12]. Пациенты, получавшие кеторолак, имели статистически значимо большую частоту повторных операций (2,3% vs 2,0%, $p=0,004$) и повторных госпитализаций в течение 30 сут (8,0 vs 7,3, $p < 0,001$) [12].

¹ <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>

Полагают, что негативное влияние НПВС вообще и кеторолака в частности обусловлено их влиянием на функции гранулоцитов (подавление хемотаксиса и бактерицидной активности), которые играют важную роль в острой фазе заживления ран [12]. Кроме того, препараты этой группы способны подавлять миграцию эпителиальных клеток, препятствуя восстановлению целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Российские рекомендации по послеоперационному обезболиванию не предлагают применение НПВС у пациентов, перенёсших колоректальные операции [2].

Неблагоприятный профиль безопасности препаратов группы НПВС определяет кратковременность их применения в послеоперационном периоде. Максимальная длительность назначения после операции (согласно официальным инструкциям к препаратам) для диклофенака, кетопрофена, декскетопрофена составляет 2 сут, для кеторолака — от 2 до 5 сут (инструкции различных производителей несколько различаются между собой). Официальная инструкция к кеторолаку для парентерального введения указывает, что у пациентов старше 65 лет его разовая доза должна быть снижена в 2–3 раза (с 30 до 10–15 мг), а максимальная суточная — с 90 до 60 мг. Таким образом, возможность применения препаратов группы НПВС в схемах послеоперационного обезбоживания ограничена. Более того, растёт число пациентов, имеющих противопоказания к их назначению. Возникает вопрос, существует ли альтернатива?

Препарат нефопам был разработан еще в начале 1970-х гг. как антидепрессант и препарат для лечения спастичности. Вскоре были установлены его анальгетические свойства, механизм которых объяснили подавлением обратного захвата серотонина, норэпинефрина и дофамина, что позволило классифицировать нефопам как неопиоидный анальгетик центрального действия. Нефопам является циклическим аналогом дифенгидрамина (антигистаминного препарата), также по химической структуре он близок к орфенадрину (м-холинолитик). Период его полувыведения составляет 3–5 ч, пиковая плазменная концентрация достигается через 15–20 мин после болюсного введения и через 30 мин после начала непрерывной инфузии. Связывание с белками — 75%. Нефопам подвергается экстенсивной биотрансформации в печени, менее 5% препарата выводится в неизменённом виде с мочой. Описано 7 метаболитов нефопама, 93% которых выводится через почки. Единственным активным метаболитом считается десметил-нефопам. Какова же современная роль нефопама в качестве послеоперационного анальгетика?

Цель работы — на основе анализа данных литературы оценить анальгетический эффект и профиль безопасности применения неопиоидного анальгетика центрального действия нефопама в схемах периоперационного обезбоживания в качестве альтернативы препаратам группы НПВС.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск источников осуществляли в электронных медицинских базах данных и библиотеках PubMed (MEDLINE), Cochrane Library, eLibrary (РИНЦ). Поисковые запросы были сформированы за период с 01.07.2024 по 30.12.24 с использованием следующих ключевых слов и словосочетаний на английском и русском языке: «нефорат», «postoperative analgesia», «opioid-sparing effect», «complications of postoperative analgesia with nefopam», «нефопам», «послеоперационная аналгезия», «опиоид-сберегающий эффект», «осложнения послеоперационной аналгезии нефопамом». Глубина поиска — с 2001 по 2023 год. Из анализа исключали нерандомизированные и неконтролируемые исследования, описания клинических случаев. Исходно было найдено 492 публикации, из которых 461 была исключена по вышеуказанным критериям. В окончательный анализ вошли 49 научных работ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нефопам в лапароскопической хирургии

Метаанализ T. Zhao и соавт. показал, что обезбоживание после лапароскопической холецистэктомии является серьёзной клинической проблемой [13]. Несмотря на малую инвазивность вмешательства, в раннем послеоперационном периоде боль с интенсивностью от средней до высокой отмечали у 50–70% пациентов [13]. Включённые в метаанализ 4 РКИ ($n=215$) показали статистически значимое различие по интенсивности боли между группами нефопама и плацебо на этапах 6 (средневзвешенное различие, СВР, составило 0,736, 95% ДИ от $-1,296$ до $-0,176$; $p=0,10$), 12 (СВР=0,665, 95% ДИ от $-1,275$ до $-0,054$; $p=0,033$) и 24 ч (СВР=0,757, 95% ДИ от $-1,334$ до $-0,179$; $p=0,010$) после операции. Также был отмечен выраженный опиоидсберегающий эффект нефопама на этапах 6 (СВР= $-3,800$, 95% ДИ от $-6,877$ до $-0,723$; $p=0,015$), 12 (СВР= $-4,820$, 95% ДИ от $-9,037$ до $-0,603$; $p=0,025$) и 24 ч (СВР= $-3,227$, 95% ДИ от $-5,670$ до $-0,784$; $p=0,010$) после операции. Кроме того, отметили уменьшение числа осложнений, связанных с использованием опиоидов [13].

Мы упоминали о нежелательности использования препаратов группы НПВС в колоректальной хирургии. В исследование H. Lim и соавт. были включены 150 пациентов, которым выполнили плановую лапароскопическую гемиколонэктомию [14]. Пациенты 1-й группы получали инъекцию 0,9% раствора NaCl за 30 мин до начала операции и 20 мг нефопама внутривенно через 1 ч после начала операции. Пациентам 2-й группы вводили 20 мг нефопама внутривенно перед началом операции и 0,9% раствор NaCl во время операции. В послеоперационном периоде пациентам обеих групп проводили контролируемую пациентом внутривенную аналгезию

(КПВА) фентанилом. На этапах 2, 6, 24, 48 и 72 ч после вмешательства оценивали расход фентанила, интенсивность боли в покое и при глубоком дыхании по визуальной аналоговой шкале. Суммарный расход фентанила на этапе 72 ч оказался одинаковым в обеих группах [14]. Интенсивность боли в покое между группами была сравнимой, однако интенсивность болевого синдрома при глубоком дыхании (форсированном вдохе) оказалась статистически значимо ниже в группе 2 в сравнении с группой 1. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что превентивное введение нефопама снижает интенсивность боли, связанной с активизацией пациента, что важно с учётом значимости ранней послеоперационной реабилитации.

Нефопам в торакальной хирургии

В исследовании S. Yoop и соавт. 90 пациентов, которым выполняли плановые видеоассистированные торакальные операции, разделили на 2 группы [15]. Пациенты первой группы внутривенно получали 20 мг нефопама через 30 мин после индукции анестезии. В последующем нефопам вводили посредством непрерывной инфузии через эластомерную помпу на протяжении 24 ч после операции. Пациенты второй группы получали 0,9% раствор NaCl по аналогичной схеме. Параллельно в обеих группах осуществляли КПВА фентанилом. Группа нефопама продемонстрировала значительно более низкое потребление фентанила в течение первых послеоперационных 24 и 48 ч [через 24 ч средняя разница — -270 мкг (95% ДИ -400 – -150 мкг; $p < 0,001$); через 48 ч медиана различий — -365 мкг (95% ДИ -610 – -140 мкг; $p < 0,001$)]. Группа нефопама также продемонстрировала значительно более низкую оценку боли при кашле через 24 ч после вмешательства [медиана различий составила -1 (скорректированный 95% ДИ -2,5–0); скорректированное значение $p=0,040$].

В исследовании H. Yeo и соавт. при аналогичных хирургических вмешательствах нефопам в дозе 20 мг вводили внутривенно через 20 мин после индукции и повторно — в той же дозе за 15 мин до окончания операции [16]. Группа сравнения аналогичным образом получала 0,9% раствор NaCl. Послеоперационное обезболивание в обеих группах осуществляли введением гидроморфона или морфина. Авторам не удалось зарегистрировать снижение потребности в опиоидных анальгетиках в течение первых 6 ч после операции у пациентов, получавших нефопам во время операции. Средняя интенсивность болевого синдрома в течение 72 ч после операции и частота развития хронического болевого синдрома через 3 мес после вмешательства между группами статистически значимо не различались. Можно предположить, что непрерывная 24-часовая внутривенная инфузия нефопама является предпочтительной методикой анальгезии при операциях такого типа.

Нефопам в хирургии позвоночника

Стеноз спинального канала на поясничном уровне является дегенеративным возрастным заболеванием, характеризующимся компрессией нейрональных структур за счёт гипертрофии жёлтой связки и фасеточных суставов, протрузии межпозвонковых дисков и спондилолистеза. Пациенты со стенозом спинального канала обычно жалуются на боль и дизестезии в пояснице, а также нижних конечностях. Приблизительно у 30% пациентов после хирургического вмешательства сохраняется остаточная симптоматика в виде дизестезий, в основном проявляющихся онемением отдельных зон нижних конечностей. Боль в области операционной раны может быть купирована введением опиоидных анальгетиков, а вот дизестезии практически не поддаются их действию. Это, безусловно, снижает удовлетворённость пациентов качеством хирургического лечения. В исследовании S. Jin и соавт. 73 пациента были разделены на 2 группы [17]. В первой группе за 1 ч до завершения операции пациенты внутривенно получали 20 мг нефопама, разведённого в 20 мл 0,9% раствора NaCl, пациентам второй группы на том же этапе внутривенно вводили только 20 мл 0,9% раствора NaCl. Интенсивность дизестезий на этапах 12 и 24 ч после операции ($2,3 \pm 1,9$ и $1,7 \pm 1,6$) оказалась статистически значимо ниже в группе нефопама в сравнении с $3,3 \pm 2,1$ и $2,6 \pm 1,9$ соответственно в контрольной группе ($p=0,029$). Удовлетворённость пациентов качеством послеоперационного обезболивания также была выше в группе нефопама: $3,7 \pm 0,6$ и $3,1 \pm 1,0$ соответственно ($p=0,006$).

В 2 других исследованиях было показано, что нефопам не только снижает интенсивность боли после операций на позвоночнике, но и воздействует на её нейропатический компонент [18, 19]. Эффективность в отношении нейропатической боли объясняют его свойствами антидепрессанта и антиконвульсанта, реализуемыми за счёт антагонизма к NMDA-глутаматовым рецепторам, препятствием вхождению ионов Ca^{2+} в клетки, а также предотвращением активации потенциал-зависимых кальциевых каналов [18].

В исследовании P. Chalermkitpanit и соавт. 100 пациентов, перенёсших декомпрессионную ламинэктомию с последующим спондилодезом, были разделены на 2 группы. Группа нефопама получала 20 мг препарата, разведённого в 100 мл 0,9% раствора NaCl во время операции, после чего осуществляли 24-часовую инфузию 80 мг нефопама, разведённого в 500 мл NaCl. В палате пробуждения группа, получавшая нефопам, продемонстрировала более низкие показатели боли в покое ($p=0,03$) и при движении ($p=0,02$), чем группа, получавшая физиологический раствор [20]. Средняя продолжительность пребывания в клинике в группе пациентов, получавших нефопам, составила $4,3 \pm 1,0$ дня по сравнению с контрольной группой, где средняя продолжительность составила $5,0 \pm 1,3$ дня ($p < 0,01$), что характеризуется общей экономией средств.

Нефопам в кардиохирургии

Использование нефопама в кардиохирургии вызывает повышенный интерес, поскольку возможности применения препаратов группы НПВС в этой области хирургии ограничены, а после операций реваскуляризации миокарда они вообще противопоказаны. В исследовании K. Kim и соавт. 276 пациентов, перенёсших кардиохирургические вмешательства, были разделены на 3 группы (по 92 человека в каждой), в которых проводилась КПВА фентанилом, нефопамом + фентанилом или нефопамом в чистом виде [21]. Оценивали боль по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале в покое и при движении на этапах 12, 24, 36, 48 и 72 ч после операции. Учитывали общий объём инфузии КПВА, количество дополнительно введенных анальгетиков, длительность искусственной вентиляции лёгких и длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Наличие нежелательных реакций регистрировали на протяжении 48 ч после операции. В результате исследования не было зафиксировано статистически значимых различий между группами по интенсивности боли, общему объёму инфузии КПВА и количеству дополнительно введенных анальгетиков. Тошнота гораздо чаще наблюдалась в группе КПВА фентанилом в чистом виде. Между группами не было зарегистрировано различий по частоте развития тахикардии. Таким образом, КПВА нефопамом в чистом виде позволила обеспечить удовлетворительную аналгезию после кардиохирургических операций, сравнимую по эффективности с КПВА чистым фентанилом.

Нефопам в трансплантологии

В исследовании S. Kim и соавт. изучали эффективность нефопама в качестве адъюванта внутривенной КПВА на основе фентанила у пациентов, перенёсших трансплантацию почки [22]. 98 пациентов разделили на 2 группы. В первой проводили инфузию нефопама (160 мг, разведённых в 200 мл 0,9% раствора NaCl) со скоростью 4 мл/ч, во второй — инфузию 0,9% раствора NaCl в течение 48 ч после реперфузии донорской почки. Суммарная доза фентанила в течение первых 48 ч после операции оказалась на 19% меньше в группе нефопама по сравнению с контрольной группой (1005 ± 344 и 1246 ± 486 мкг; $p=0,006$). Интенсивность боли в покое и при кашле была статистически значимо ниже в группе нефопама на этапах 12 и 48 ч после операции. Частота нежелательных реакций и функция трансплантата были сравнимы между группами, за исключением более низкой частоты сонливости в группе нефопама (4 и 21%; $p=0,027$).

Понятно, что использование НПВС в качестве компонента мультимодальной аналгезии в данной ситуации абсолютно противопоказано вследствие их прямого нефротоксического действия, констрикции почечных сосудов, снижения скорости клубочковой фильтрации [23,

24]. Как известно, фармакокинетика нефопама характеризуется печёночным метаболизмом, менее 5% препарата выделяется с мочой [25].

Нефопам и профилактика послеоперационного болевого синдрома при оперативных вмешательствах на молочной железе

Операции на молочной железе сопровождаются выраженным послеоперационным болевым синдромом более чем у 50% пациенток, при этом имеется повышенный риск формирования хронического послеоперационного болевого синдрома [26].

В исследовании H.S. Na и соавт. оценивали эффект превентивного введения нефопама пациенткам, перенёсшим секторальную резекцию молочной железы по поводу рака с одновременной подмышечной лимфодиссекцией [27]. В группе нефопама пациентки ($n=41$) получали внутривенно 20 мг нефопама до кожного разреза, в контрольной группе ($n=42$) вводили 0,9% раствор NaCl. В конце операции пациенткам обеих групп вводили кеторолак, послеоперационное обезболивание осуществляли мелоксикамом *per os*. Интенсивность послеоперационной боли по 10-сантиметровой цифровой рейтинговой шкале оказалась статистически значимо ниже в группе нефопама в сравнении с контрольной группой в палате пробуждения ($4,5 \pm 2,2$ и $5,7 \pm 1,5$ соответственно; $p=0,01$), через 6 ч после операции ($3,0 \pm 1,6$ и $4,5 \pm 1,3$ соответственно; $p < 0,001$), а также через 24 ч после вмешательства ($3,1 \pm 1,1$ и $3,8 \pm 1,5$ соответственно; $p=0,01$). Пациентки группы нефопама реже нуждались в дополнительном назначении опиоидных анальгетиков по поводу прорывающей боли. По истечении 3 мес. частота хронического послеоперационного болевого синдрома в группе нефопама составила 36,6%, в контрольной группе — 59,5% ($p=0,04$). Если выделить группу пациенток, которым не проводилась послеоперационная лучевая терапия, то разница в числе страдающих от хронической боли становится ещё более очевидной: 23,5 и 61,5% ($p=0,04$).

Каким образом можно объяснить превентивный эффект нефопама в отношении формирования хронического послеоперационного болевого синдрома? Доказано, что превентивный эффект оказывают антагонисты NMDA-рецепторов [28]. Существует мнение, что нефопам способен блокировать возбудимость нейронов, опосредованную через NMDA-рецепторы [29]. Основным механизмом анальгетического действия нефопама, как известно, является подавление обратного захвата 3 нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, норэпинефрина), что предполагает его эффективность в отношении нейропатической боли [18]. Хронический болевой синдром после операций по поводу рака молочной железы имеет выраженный нейропатический компонент, следовательно, нефопам может быть эффективен в отношении его предотвращения [30].

Нефопам и обезболивание в отделении реанимации и интенсивной терапии

Опиоидные анальгетики получают более 80% пациентов ОРИТ [31]. В то же время использование опиоидов сопряжено с рядом серьезных нежелательных реакций, включая выраженную иммуносупрессию, крайне неблагоприятную для пациентов, находящихся в критическом состоянии. Использование адъювантных препаратов позволяет снизить суммарные дозы опиоидных анальгетиков и минимизировать их нежелательные реакции при сохранении адекватного обезболивания.

В систематическом обзоре М. Evans и соавт., включившем 9 исследований ($n=847$), на фоне назначения нефопама суточная доза морфина уменьшалась в среднем на 13 мг (опиоидсберегающий эффект около 30%), средняя интенсивность боли снижалась на 11,5 см по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале [32]. Опиоидсберегающий эффект нефопама превосходил таковой ацетаминофена (парацетамола) и соответствовал аналогичному эффекту препаратов группы НПВС. По анальгетическому потенциалу нефопам превосходил ацетаминофен и проявлял эквивалентные свойства с НПВС.

Последующий обзор Р. Girard и соавт., включивший уже 10 РКИ, продемонстрировал отчетливый опиоидсберегающий эффект нефопама в 8 из них [33].

В различных исследованиях морфинсберегающий эффект нефопама варьировал от 22% после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [34] до 50% после гемигепатэктомии [35] с одновременным повышением качества обезболивания. В исследовании с длительной инфузией 160 мг нефопама на протяжении 48 ч после лапаротомии был зафиксирован 33% морфинсберегающий эффект [36].

Серьезную проблему представляет лечение интенсивной послеоперационной боли у пациентов ОРИТ с терминальной стадией почечной недостаточности. Следует напомнить, что применение НПВС у этой категории пациентов абсолютно противопоказано. В отношении прочих анальгетиков требуется снижение суточных доз. Нефопам в данном контексте не является исключением. Несмотря на то, что препарат метаболизируется в печени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности оказывает влияние на его клиренс. В одном из исследований пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности имели статистически значимо сниженный клиренс нефопама после внутривенного введения 20 мг препарата в сравнении со здоровыми добровольцами (37 и 52,9 л в час соответственно), а также более высокие пиковые концентрации препарата (121 и 61 нг/мл соответственно) [37]. Пациентам с такой патологией рекомендовано снижать суточную дозу нефопама на 50% (не по 20, а по 10 мг каждые 6 ч).

Систематический обзор и метаанализ К. Wheeler и соавт. был посвящен эффективности и безопасности использования неопиоидных анальгетиков и адъювантов

у пациентов ОРИТ [38]. Произведён анализ данных 34 РКИ. В этих исследованиях оценивали ацетаминофен (парацетамол), карбамазепин, клонидин, дексмететомидин, габапентин, кетамин, сульфат магния, нефопам, НПВС (в том числе диклофенак, индометацин и кетопрофен), прегабалин и трамадол в качестве адъювантных препаратов опиоидной анальгезии у пациентов ОРИТ. Сочетание вышеперечисленных препаратов с опиоидными анальгетиками позволяло снизить интенсивность болевого синдрома (в сравнении с «чистой» опиоидной анальгезией), а также уменьшить потребность в опиоидных анальгетиках. Что касается опиоидсберегающего эффекта отдельных препаратов, то он был выявлен у ацетаминофена (среднее различие составило 36,17 мг в морфиновом эквиваленте; 95% ДИ 7,86–64,47), карбамазепина (среднее различие — 54,69 мг; 95% ДИ 40,39–68,99), дексмететомидина (среднее различие — 10,21 мг; 95% ДИ 1,06–19,37), кетамина (среднее различие — 36,81 мг; 95% ДИ 27,32–46,30), нефопама (среднее различие — 70,89 мг; 95% ДИ 64,46–77,32), НПВС (среднее различие — 11,07 мг; 95% ДИ 2,7–19,44) и трамадола (среднее различие — 22,14 мг; 95% ДИ 6,67–37,61). Таким образом, нефопам продемонстрировал максимальный опиоидсберегающий эффект в сравнении с другими препаратами [38]. Результаты этого метаанализа подтверждают рекомендации, разработанные в 2018 году Обществом специалистов интенсивной терапии США (гайдлайн PADIS, посвященный профилактике и лечению боли, агитации, делирия, нарушений мобильности и сна, в котором представлен ограниченный набор адъювантов опиоидной анальгезии для снижения ежедневной потребности в опиоидах) [39]. Рекомендуются препараты включают ацетаминофен, кетамин, нефопам и карбамазепин. Хотя метаанализ К. Wheeler и соавт. выявил определённый опиоидсберегающий эффект НПВС, гайдлайн PADIS рекомендует отказаться от их регулярного применения из-за ожидаемых опасений развития таких нежелательных реакций, как кровотечение и нарушение функции почек [39].

Во Франции нефопам получают 14–40% пациентов ОРИТ [40]. В Южной Корее нефопам (наряду с парацетамолом, кеторолаком, габапентином и кетаминном в низких дозах) тоже входит в схемы мультимодальной анальгезии у пациентов, находящихся в ОРИТ, согласно рекомендациям Корейского общества специалистов интенсивной терапии [41].

Нефопам и отдельные аспекты ведения периоперационного периода

Комфорт и безопасность пациентов в периоперационном периоде определяются не только купированием болевого синдрома, но и некоторыми другими аспектами. Пациенты, оперированные в условиях общей анестезии, на этапе пробуждения нередко испытывают озноб, частота которого варьирует в пределах 10–66% [42].

Достаточно часто озноб возникает на фоне развития нейроаксиальной анестезии, особенно спинальной. Частота озноба на фоне спинальной анестезии может достигать 55% [43]. Метаболические и гемодинамические последствия озноба включают повышение потребности организма в кислороде, повышенное образование углекислого газа, гипердинамическую реакцию сердечно-сосудистой системы. Важной задачей является предотвращение развития озноба.

Для профилактики и купирования озноба применяют различные препараты. Одним из наиболее часто используемых является анальгетик центрального действия трамадол. Задачей исследования F. Bilotta и соавт. являлось сравнение эффективности внутривенного введения трамадола и нефопама для профилактики озноба после нейроаксиальной анестезии в ортопедической хирургии [44]. Пациенты первой группы непосредственно перед выполнением нейроаксиальной анестезии внутривенно получали 0,15 мг/кг нефопама, разведённого в 10 мл 0,9% раствора NaCl. Пациенты второй группы аналогичным образом получали 0,5 мг/кг трамадола. Пациентам контрольной группы вводили 10 мл 0,9% раствора NaCl. Частота развития и интенсивность озноба оказались существенно ниже в группе нефопама (6%), чем в группе трамадола (24%; $p < 0,05$) и в группе плацебо (57%; $p < 0,01$). Различия в эффективности 2 препаратов, возможно, обусловлено тем, что нефопам быстрее, чем трамадол, повышает порог вазоконстрикции, чем уменьшает потери тепла.

Метаанализ S. Park и соавт. включил 80 публикаций, посвящённых профилактике и купированию озноба у 4211 пациентов [45]. Анализировали эффективность 27 препаратов и 3 комбинаций препаратов. Наибольшая эффективность в отношении купирования озноба была зарегистрирована у нефопама, меперидина и трамадола. В отношении профилактики возникновения озноба максимальную эффективность продемонстрировал нефопам [45].

Дискомфорт и болевые ощущения в мочевом пузыре являются частыми жалобами пациентов ОРИТ, которым была выполнена катетеризация мочевого пузыря. Предлагаются различные препараты для снижения интенсивности вышеупомянутых ощущений, однако их эффективность остаётся предметом дискуссий. Систематический обзор и метаанализ J. Shi и соавт. был основан на анализе 5 РКИ, включивших 405 пациентов, получавших нефопам с целью устранения дискомфорта в мочевом пузыре [46]. Авторами установлено, что нефопам снижает интенсивность неприятных ощущений как при кратковременной катетеризации мочевого пузыря, до 6 ч (отношение рисков, ОР, 0,36; 95% ДИ 0,18–0,70; $p=0,003$), так и при длительной, до 12 ч и более (ОР=0,49; 95% ДИ 0,32–0,74; $p=0,0007$). Пациенты в группах нефопама имели статистически значимо более низкую частоту болевых ощущений в мочевом пузыре

средней и высокой интенсивности по сравнению с группами плацебо (ОР=0,19; 95% ДИ 0,10–0,34; $p < 0,001$), в особенности при кратковременной катетеризации. Дискомфортные болезненные ощущения обусловлены произвольными сокращениями мочевого пузыря, опосредованными мускариновыми рецепторами, расположенными на уретели и эфферентных нервах. Нефопам способен расслаблять гладкую мускулатуру, то есть обладает свойствами спазмолитика [46]. В контексте болезненных ощущений, обусловленных катетеризацией мочевого пузыря, при которой мышечные спазмы детрузора вызывают дискомфорт, миорелаксантный эффект нефопама представляет особый интерес. Способность нефопама усиливать модуляцию ноцицепции на спинальном уровне за счёт активации нисходящей тормозной системы дополняет его терапевтический эффект.

Безопасность применения нефопама

Прежде чем анализировать данные литературы о возможных нежелательных реакциях нефопама, следует обратиться к официальной инструкции по его применению и, в частности, к разделу «противопоказания». Среди них значатся гиперчувствительность к нефопаму, возраст до 15 лет, судороги или их наличие в анамнезе, эпилепсия, риск задержки мочи при патологии предстательной железы, риск развития острой глаукомы, беременность, период грудного вскармливания. Применять с осторожностью нефопам следует у пациентов с почечной и печёночной недостаточностью, при тахикардии, а также у пациентов пожилого возраста. Рекомендуемая длительность назначения составляет 8–10 сут. Таким образом, исходный профиль безопасности нефопама выглядит намного предпочтительнее такового у препаратов группы НПВС.

Отрицательные стороны применения нефопама наиболее полно представлены в исследовании G. Durrigou и соавт., содержащем анализ всех случаев нежелательных реакций препарата, зарегистрированных во французской базе данных French Pharmacovigilance Database за период с 01.01.1995 по 31.12.2004 [47]. Всего было зарегистрировано 114 нежелательных эффектов, связанных с назначением нефопама. Чаще всего отмечали повышенную потливость ($n=15$), тошноту ($n=10$), тахикардию ($n=8$), кожную эритему ($n=7$), беспокойство ($n=6$), рвоту ($n=5$) и кожный зуд ($n=4$). Во всех случаях нежелательные реакции не имели серьёзных последствий. Данные этого исследования интересны тем, что помимо «ожидаемых» нежелательных реакций (избыточная потливость, тахикардия, головокружение, сонливость), обычно приписываемых антихолинергическим свойствам препарата, были обнаружены и некоторые «неожиданные». Это, в частности, нейропсихиатрические [галлюцинации ($n=3$) и судороги ($n=2$)], сердечно-сосудистые [артериальная гипотензия ($n=1$)], кожные [эритема ($n=3$), зуд ($n=2$) и крапивница ($n=2$)] реакции.

По данным вышеупомянутого систематического обзора М. Evans и соавт., избыточную потливость на фоне назначения нефопама отмечал 1 из 13 пациентов [32]. Впрочем, это нежелательное явление должно характеризоваться скорее как дискомфорт, чем как серьёзная медицинская проблема. У каждого 7-го пациента введение нефопама вызывало тахикардию. Этот факт необходимо учитывать при выборе схемы послеоперационного обезболивания у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В исследовании G. Chanques и соавт. оценивали анальгетический эффект и частоту развития нежелательных реакций инфузии нефопама у пациентов ОРИТ, находящихся в критическом состоянии [48]. Различные побочные явления, в частности избыточная потливость, сухость рта, повышение частоты сердечных сокращений и снижение среднего артериального давления (AD_{cp} ; критерием являлось снижение на $>15\%$ от исходного), были отмечены приблизительно у 20% пациентов. Тахикардия возникала через 15 мин после начала инфузии нефопама и сохранялась до 30 мин после её прекращения. Среди 40 пациентов с исходной ЧСС <100 в минуту у 5 (13%) была зафиксирована тахикардия >110 в минуту. Среди 58 пациентов с исходным $AD_{cp} >65$ мм рт. ст. у 3 (5%) отметили снижение $AD_{cp} <60$ мм рт. ст. Дополнительное назначение вазопрессоров понадобилось лишь в 1 случае. Одной из вероятных причин гипотензивного эффекта нефопама считают его прямое воздействие на эндотелий, а именно — повышение биологической активности оксида азота [49]. Ингибирование гуанилатциклазы, ингибирование биосинтеза NO и инактивация NO значительно снижали вызванную нефопамом релаксацию сосудов [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время широкое применение препаратов группы НПВС в периоперационном периоде ограничено достаточно широким спектром присущих им нежелательных реакций, основными из которых являются избыточная кровоточивость тканей, повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений, нефротоксический эффект, повышенный риск развития тромбоза эмболических осложнений. Неопиоидный анальгетик центрального действия нефопам характеризуется более благоприятным исходным профилем безопасности. По анальгетическому потенциалу он не уступает НПВС.

Эффективность нефопама в качестве компонента схем периоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии, кардиохирургии, хирургии позвоночника, у пациентов ОРИТ подтверждена рядом рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов. Нефопам характеризуется выраженным опиоидсберегающим эффектом, не уступающим, а, по некоторым данным, даже превосходящим аналогичный эффект препаратов группы НПВС. Важным преимуществом нефопама, выгодно отличающим его от опиоидных анальгетиков и НПВС, служит эффективность в отношении нейропатического компонента послеоперационной боли. Нежелательные реакции нефопама, основными из которых являются избыточная потливость, тахикардия, сухость во рту, могут создавать определённую степень дискомфорта, но не считаются жизнеугрожающими, в отличие от таковых у препаратов группы НПВС. Таким образом, нефопам в настоящее время может быть рассмотрен как альтернатива препаратам группы НПВС в схемах периоперационного обезболивания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Овечкин А.М. — концепция работы, написание текста, научное редактирование; Политов М.Е. — сбор и анализ данных; Петровский В.Ф. — поиск научных источников, написание текста статьи; Шеина М.А. — поиск научных источников и анализ данных; Сокологорский С.В. — написание и редактирование текста статьи, анализ научных источников.

Источник финансирования. Обзор выполнен при поддержке компании ООО «БИОКОДЕКС» (Россия). Спонсор не оказывал влияния на выбор материалов для публикации и интерпретацию результатов.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. Ovechkin A.M. — work concept, writing, scientific editing; Politov M.E. — data collection and analysis; Petrovskii V.F. — search for scientific sources, writing the text of the article; Sheina M.A. — search for scientific sources and data analysis; Sokologorskiy S.V. — writing and editing the text of the article, analysis of scientific sources.

Funding source. The review was carried out with the support of BIOCODEX LLC (Russia). The sponsor had no influence on the choice of materials for publication and the interpretation of the results.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. 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. *J Pain*. 2016;17(2):131–157. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008. Erratum in: *J Pain*. 2016;17(4):508–510. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.002
2. Ovechkin AM, Bayaliev A Zh, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;4:9–33. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33
3. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust*. 2016;204(8):315–317. doi: 10.5694/mja16.00133
4. Elia N, Lysakowski C, Tramèr M. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;103(6):1296–1304. doi: 10.1097/00000542-200512000-00025
5. Strom B, Berlin J, Kinman J. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. *JAMA*. 1996;275:376–382.
6. Forrest J, Kamu F, Greer I. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):227–233.
7. Lee A, Cooper M, Craig J. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD002765. doi: 10.1002/14651858.CD002765.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD002765. doi: 10.1002/14651858.CD002765.pub3
8. Schjerning Olsen AM, Fosbøl E, Lindhardtsen J. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2011;123:2226–2235. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004671
9. Bierre-Rafi S, Di Nisio M, Gerdes V, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:635–642. doi: 10.1002/pds.2130
10. Catella-Lawson F, Crofford L. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med*. 2001;110(3A):28S–32S. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00683-5
11. Hakkarainen T, Steele S, Bastaworous A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). *JAMA Surg*. 2015;150(3):223–228. doi: 10.1001/jamasurg.2014.2239. Erratum in: *JAMA Surg*. 2015;150(5):492. doi: 10.1001/jamasurg.2015.0663
12. Kotagal M, Hakkarainen T, Simianu V, et al. Ketorolac use and postoperative complications in gastrointestinal surgery. *Ann Surg*. 2016;263(1):71–75. doi: 10.1097/SLA.0000000000001260
13. Zhao T, Shen Z, Sheng S. The efficacy and safety of nefopam for pain relief during laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(10):e0089. doi: 10.1097/MD.00000000000010089
14. Lim H, Kang S, Kim B, Ko S. Comparison between preoperative and intraoperative administration of nefopam for acute and chronic postoperative pain in colon cancer patients: a prospective, randomized, double-blind study. *World J Surg*. 2019;43:3191–3197. doi: 10.1007/s00268-019-05119-3
15. Yoon S, Lee H, Na K, et al. Effect of continuous infusion of intravenous nefopam on postoperative opioid consumption after video-assisted thoracic surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Pain Physician*. 2022;25:491–500.
16. Yeo H, Choi J, Lee S, et al. The lack of analgesic efficacy of nefopam after video-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer: a randomized, single-blinded, controlled trial. *J Clin Med*. 2022;11:4849. doi: 10.3390/jcm11164849
17. Jin S, Lee Y, Kim D, et al. Effect of nefopam on dysesthesia, postoperative pain, and satisfaction in patients with lumbar spinal stenosis undergoing spine surgery: a double-blind, randomized study. *J Clin Med*. 2023;12:7468. doi: 10.3390/jcm12237468
18. Kim K, Abdi S. Rediscovery of nefopam for the treatment of neuropathic pain. *Korean J Pain*. 2014;27:103–111. doi: 10.3344/kjpp.2014.27.2.103
19. Ok Y, Cheon J, Choi E, Chang E, Lee H, Kim K. Nefopam reduces dysesthesia after percutaneous endoscopic lumbar discectomy. *Korean J Pain*. 2016;29:40–47. doi: 10.3344/kjpp.2016.29.1.40
20. Chalermkitpanit P, Yingsakmongkol W, Limthongkul W, et al. Perioperative intravenous nefopam on pain management and ambulation after open spine surgery: a randomized double-blind controlled study. *Asian Spine J*. 2023;17(4):632–638. doi: 10.31616/asj.2022.0358
21. Kim K, Kim WJ, Choi DK, et al. The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized, double-blind, prospective study. *J Int Med Res*. 2014;42(3):684–692. doi: 10.1177/0300060514525351
22. Kim SY, Huh KH, Roh YH, et al. Nefopam as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia after renal transplantation: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59:1068–1075. doi: 10.1111/aas.12519
23. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute renal failure in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:531–539. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.12.005
24. Murphy E. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:311–322. doi: 10.1177/0310057X0503300306
25. Aymard G, Warot D, Demolis P, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92:279–286. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920605.x
26. Fecho K, Miller N, Merritt S, et al. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med*. 2009;10(4):708–715. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00611.x
27. Na HS, Oh AY, Koo BW, et al. Preventive analgesic efficacy of nefopam in acute and chronic pain after breast cancer surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3705. doi: 10.1097/MD.0000000000003705
28. McCartney C, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg*. 2004; 98(5):1385–400, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000108501.57073.38
29. Biella G, Gropetti A, Novelli A, et al. Neuronal sensitization and its behavioral correlates in a rat model of neuropathy are prevented by a cyclic analog of orphenadrine. *J Neurotrauma*. 2003;20(6):593–601. doi: 10.1089/089771503767168519
30. Jung B, Ahrendt G, Oaklander A, et al. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*. 2003;104(1-2):1–13. doi: 10.1016/s0304-3959(03)00241-0
31. Burry L, Williamson D, Perreault M, et al. Analgesic, sedative, antipsychotic, and neuromuscular blocker use in Canadian intensive care units: a prospective, multicentre, observational study. *Can J Anaesth*. 2014;61(7):619–630. doi: 10.1007/s12630-014-0174-1
32. Evans M, Lysakowski C, Tramèr M. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 2008;101(5):610–617. doi: 10.1093/bja/aen267
33. Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: a review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016;43(1):3–12. doi: 10.1111/1440-1681.12506
34. Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M, et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopedic surgery. *Br J Anaesth*. 2003;91(6):836–841. doi: 10.1093/bja/aeg264
35. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia*. 2001;56(6):520–525. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.01980.x

- 36.** Tramoni G, Viale J, Cazals C, Bhageerutty K. Morphine-sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(12):990–992. doi: 10.1017/s0265021503251590
- 37.** Mimoz O, Chauvet S, Gregoire N. Nefopam pharmacokinetics in patients with end-stage renal disease. *Anesth Analg.* 2010;111(5):1146–1153. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181f33488
- 38.** Wheeler K, Grilli R, Centofanti J, et al. Adjuvant analgesic use in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Expl.* 2020;2:e0157. doi: 10.1097/CCE.000000000000157
- 39.** Devlin J, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825–e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299
- 40.** Payen J, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* 2007;106(4):687–695; quiz 891–2. doi: 10.1097/01.anes.0000264747.09017.da
- 41.** Seo Y, Lee HJ, Ha E, Ha T. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. *Acute Crit Care.* 2022;37(1):1–25. doi: 10.4266/acc.2022.00094
- 42.** Lewis S, Nicholson A, Smith A, Alderson P. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD011107. doi: 10.1002/14651858.CD011107.pub2
- 43.** Crowley L, Buggy D. Shivering and neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33(3):241–52. doi: 10.1016/j.rapm.2007.11.006
- 44.** Bilotta F, Pietropaoli P, Sanita R, Liberatori G, Rosa G. Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27(4):38–384. doi: 10.1053/rapm.2002.33563
- 45.** Park S, Mangat H, Berger K, Rosengart A. Efficacy spectrum of antishivering medications: meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2012;40(11):3070–3082. doi: 10.1097/CCM.0b013e31825b931e
- 46.** Chi J, Wu J, Lou K, et al. The systematic review and meta-analysis evaluated the efficacy and safety of nefopam for catheter-related bladder discomfort based on randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2023;14:1305844. doi: 10.3389/fphar.2023.1305844
- 47.** Durrieu G, Oliver P, Bagheri H. Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of French pharmacovigilance database. *Fund Clin Pharmacol.* 2007;21(5):555–558. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00499.x
- 48.** Chanques G, Sebbane M, Constantin J, et al. Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2011;106(3):336–343. doi: 10.1093/bja/aeq375
- 49.** Pallapies D, Peskar B, Brune K, Zeilhofer H. Modulation of nitric oxide effects by flurbiprofen enantiomers and nefopam and its relation to antinociception. *Eur J Pharmacol.* 1994;271:335–340. doi: 10.1016/0014-2999(94)90791-9

ОБ АВТОРАХ

* **Овечкин Алексей Михайлович**, д-р мед. наук, профессор кафедры;
адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-3453-8699;
eLibrary SPIN: 1277-9220;
e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Политов Михаил Евгеньевич, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-0623-4927;
eLibrary SPIN: 2048-9705;
e-mail: politov_m_e@staff.sechenov.ru

Петровский Владимир Фёдорович, студент;
ORCID: 0009-0006-1561-1033;
e-mail: 4sr15@mail.ru

Шейна Мария Александровна, ассистент кафедры;
ORCID: 0009-0001-2897-4144;
eLibrary SPIN: 3647-7561;
e-mail: sheina_m_a@staff.sechenov.ru

Сокологорский Сергей Васильевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6805-9744;
eLibrary SPIN: 8933-8819;
e-mail: docsvs@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Alexei M. Ovechkin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Department Professor;
address: 8 Trubetskaya st, build. 2, Moscow, Russia, 119048;
ORCID: 0000-0002-3453-8699;
eLibrary SPIN: 1277-9220;
e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Mikhail E. Politov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-0623-4927;
eLibrary SPIN: 2048-9705;
e-mail: politov_m_e@staff.sechenov.ru

Vladimir F. Petrovskii, student;
ORCID: 0009-0006-1561-1033;
e-mail: 4sr15@mail.ru

Maria A. Sheina, MD, Department Assistant;
ORCID: 0009-0001-2897-4144;
eLibrary SPIN: 3647-7561;
e-mail: sheina_m_a@staff.sechenov.ru

Sergey V. Sokologorskiy, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-6805-9744;
eLibrary SPIN: 8933-8819;
e-mail: docsvs@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author