

# Программа Fast Track в хирургии: роль послеоперационного обезболивания

И. Н. Пасечник, Е. И. Скобелев, И. Е. Липин

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, г. Москва

**Цель обзора:** рассмотрение роли послеоперационного обезболивания в рамках программы ускоренного восстановления после хирургических операций.

**Основные положения.** Послеоперационное обезболивание является ключевым фактором программы. Подчеркивается, что оптимальна мультимодальная анальгезия, которая позволяет использовать преимущества отдельных препаратов, нивелируя побочные эффекты за счет уменьшения дозы. Подробно характеризуется новый неопиодный анальгетик нефопам. Включение в схему мультимодального обезболивания нефопама позволяет добиться выраженного опиоидсберегающего эффекта и купировать явления послеоперационной дрожи.

**Ключевые слова:** послеоперационное обезболивание, нефопам, Fast-Track-хирургия.

## Fast-Track Surgery: Role of Postoperative Analgesia

I. N. Pasechnik, E. I. Skobelev, I. E. Lipin

Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the Review:** To discuss the role of postoperative analgesia as a component of the enhanced-recovery-after-surgery (ERAS) approach.

**Key Points:** Postoperative analgesia is the key component of this approach. The authors emphasize that multimodal analgesia is an optimal choice. This analgesia strategy allows specialists to take advantage of separate medications and manage their side effects by reducing dosage. The authors provide complete details about Nefopam, a new non-opioid analgesic drug. Adding Nefopam to multimodal analgesia schemes is associated with a significant opioid-sparing effect and helps eliminate postoperative shivering.

**Keywords:** postoperative analgesia, Nefopam, fast-track surgery.

В начале XXI века были сформулированы основные положения мультидисциплинарного метода ускоренного восстановления хирургических больных после плановых операций [21, 43]. Новая концепция ассоциируется с двумя терминами: «быстрый путь в хирургии» (Fast-Track Surgery) и «ускоренное восстановление после хирургических операций» (Enhanced Recovery After Surgery — ERAS) — и предусматривает минимизацию стрессового воздействия хирургического лечения на организм больного, что включает в себя рациональную предоперационную подготовку, применение малоинвазивных и высокотехнологичных хирургических методов, использование анестетиков короткого действия и мультимодальной анальгезии с последующей ранней реабилитацией [2, 3]. В конечном счете это приводит к улучшению результатов хирургического лечения, снижению его стоимости, уменьшению количества осложнений и, что немаловажно, к повышению «качества» пребывания больного в стационаре и степени его удовлетворенности лечением.

Внедрение программы ERAS возможно лишь при тесном взаимодействии врачей хирургических специальностей, анестезиологов-реаниматологов, реабилитологов, клинических фармакологов, среднего медицинского персонала, специалистов диагностических служб и др.

Ключевым звеном концепции ускоренного восстановления является адекватное обезболивание на всех этапах периоперационного периода. Именно боль выступает основным раздражающим элементом хирургического лечения. Послеоперационная боль не только обуславливает

психоземotionalный дискомфорт пациента, но и стимулирует активность симпатoadrenalной системы, что в определенных условиях негативно влияет на витальные органы функции, запускает механизмы формирования хронического послеоперационного болевого синдрома [31, 40]. Установлено, что течение послеоперационного периода и отдаленные результаты хирургического лечения определяются качеством обезболивания [7].

Традиционная схема обезболивания, включающая премедикацию на основе наркотического анальгетика, может быть причиной избыточной седации в послеоперационном периоде, которую считают значимым фактором развития послеоперационной когнитивной дисфункции, непредсказуемо удлиняющей сроки реабилитации хирургических больных. Для уменьшения общей дозы наркотических анальгетиков эти препараты исключают из премедикации. Для анальгезии все чаще используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а эффект ненаркотической премедикации дополняют программами психологической подготовки больных с целью снижения уровня тревожности [23].

Интраоперационный хирургический стресс уменьшают за счет оптимального выбора методов анестезии. Предпочтение отдают препаратам короткого действия — пропофолу, мидазоламу и ремифентанилу, — позволяющим сделать анестезию более управляемой и сократить время восстановления после наркоза. Однако кратковременность и условная поверхностность действия препарата для анестезии вовсе не являются основаниями для его безоговорочного повсеместного исполь-

**Липин Илья Евгеньевич** — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: ilver86@rambler.ru

**Пасечник Игорь Николаевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: pasigor@yandex.ru

**Скобелев Евгений Иванович** — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: scobelev@hotmail.com

зования. Например, в настоящее время рекомендуют избегать применения хорошо управляемой закиси азота в связи с повышением риска возникновения тошноты и рвоты [26, 41]. Напротив, ингаляционный препарат десфлуран (Супран) — галогенсодержащий анестетик с низкой растворимостью в крови и тканях и, следовательно, с высокой лабильностью и небольшой анальгетической активностью — все шире используются в отечественной клинической практике [6]. Остаются востребованными регионарные методы анестезии, в частности перидуральная и спинальная, широко используются проводниковые блокады. Осознанное применение регионарной анестезии позволяет не только эффективно блокировать болевую импульсацию, но и в известной степени нивелировать патофизиологические изменения, вызванные хирургической операцией. Доказано также снижение риска и частоты тромбоэмболических, дыхательных осложнений, инфаркта миокарда, почечной недостаточности, а также потребности в переливании крови и частоты инфекционных осложнений [33]. В абдоминальной хирургии блокада ноцицептивных стимулов и эфферентных симпатических реакций минимизирует влияние операционной агрессии на кишечник, что способствует ускорению возобновления перистальтики [25]. Установленный перед операцией катетер может быть использован для продленной эпидуральной анальгезии с постоянным введением препаратов посредством специального насоса [23]. Перспективным методом является также катетеризация операционной раны с введением раствора местных анестетиков для послеоперационного обезбоживания, позволяющая переводить больных в профильные отделения. Однако наличие катетера в эпидуральном пространстве или послеоперационной ране ограничивает подвижность и замедляет реабилитацию пациентов, оказывая негативное влияние на хронометраж Fast-Track-сопровождения хирургических больных.

Особенно важно полноценное обезбоживание после операции, когда болевые ощущения могут в значительной степени нивелировать успех оперативного вмешательства: известно, что послеоперационный болевой синдром ухудшает результаты лечения. Однако значительная часть хирургических больных не получает должного обезбоживания [14]. Применение наркотических анальгетиков сопровождается сонливостью и адинамичностью пациентов, парезом кишечника, тошнотой и рвотой, что замедляет сроки реабилитации и создает у пациентов негативный настрой. При использовании перидуральной анальгезии для послеоперационного обезбоживания достигается удовлетворительный обезбоживающий эффект, уменьшается число случаев тошноты и рвоты, сокращается количество послеоперационных осложнений [11, 23]. Однако применение этой методики возможно не во всех областях хирургии, кроме того, как отмечено выше, наличие катетера замедляет активизацию пациентов.

При современном уровне развития фармакологии и аппаратного оснащения лечебного процесса, при наличии приборов мониторинга глубины анестезии оптимальным становится одновременное применение нескольких препаратов, различных по механизму действия и точкам приложения. Это обеспечивает достижение максимальной мониторируемой анальгезии при меньших дозировках отдельных лекарственных средств, что снижает частоту и выраженность побочных эффектов. Многоуровневая антиноцицепция позволяет получить наибольший анальгетический эффект за счет синергизма действия препаратов [4]. Классическая схема мультимодальной анальгезии для обезбоживания в послеоперационном периоде включает опиоиды, НПВП, парацетамол [19].

В литературе подробно освещены побочные эффекты препаратов с наиболее выраженным обезбоживающим действием — наркотических анальгетиков. К ним относят избыточную седацию, затрудняющую раннюю реабилитацию, неблагоприятно влияющую на моторику кишечника и вызывающую депрессию дыхания. Назначение НПВП в схемах мультимодального обезбоживания является обоснованным и эффективным, в частности, в аспекте профилактики опиоидного последствия. Механизм действия НПВП связан с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, подавлением синтеза простагландинов, в результате которого отмечают выраженные анальгетический, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты. Использование средств этой группы позволяет снизить частоту послеоперационной тошноты и рвоты, уменьшить степень седации, обеспечить раннюю мобилизацию и энтеральное питание [21].

Вместе с тем НПВП не лишены побочных свойств, особенно при наличии сопутствующей патологии. Наибольшую клиническую значимость имеют ulcerогенное действие, провоцирование бронхоспазма, снижение почечного кровотока, а значит и диуреза, уменьшение агрегационной способности тромбоцитов, проявляющееся в повышении кровоточивости [18]. Поэтому при назначении НПВП снижают дозу при необходимости, комбинируют их с анальгетиками иных механизмов действия. Можно также использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2; они вызывают меньше побочных эффектов, но имеют меньшую анальгетическую активность в сравнении с неселективными НПВП. Ингибиторы ЦОГ преимущественно центрального действия представлены парацетамолом и применяются ограниченно — как по причине умеренной анальгетической активности, так и из-за гепатотоксичности, особенно у больных с заболеваниями печени [5].

Выбор безопасных анальгетиков у хирургических больных при Fast-Track-обеспечении ограничен либо фармакологическими рамками, либо неполным соответствием концепции ERAS. Необходимы разработки схем мультимодального обезбоживания с включением новых препаратов. Таким новым препаратом стал неопиатный анальгетик центрального действия нефопам (Акупан, производитель: «Биокодекс», Франция), зарегистрированный в России в 2011 г. Нефопам был разработан еще в 1970-х годах как антидепрессант. Однако потом была выявлена анальгетическая активность препарата, что позволило использовать его в целях обезбоживания в хирургии.

Нефопам представляет собой циклический аналог дифенгидрамина, относящегося к антигистаминным средствам. Период полувыведения — 3–5 часов. После введения пиковая концентрация в плазме достигается через 15–20 минут, при внутримышечном введении — через 30 минут. До 75% нефопама связывается с белками. Основная масса препарата метаболизируется в печени, и лишь 5% выводятся с мочой в неизменном виде [4, 8].

В клинических исследованиях показано, что 20 мг нефопама равноценны 12 мг морфина, а 15 мг нефопама эквивалентны по обезбоживающему эффекту 50 мг меперидина [34, 35]. При назначении нефопама для послеоперационного обезбоживания доза нефопама 0,4 мг/кг является эквивалентом дозы 0,15 мг/кг морфина [28].

Препарат обладает уникальным для ненаркотических анальгетиков центральным действием, основанным на ингибировании обратного захвата дофамина, норадреналина и серотонина, что усиливает нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические эффекты [17].

Нефопам также влияет на глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов [27, 39]. Этот эффект заслуживает пристального внимания, так как применение антагонистов NMDA-рецепторов позволяет снизить выраженность острой толерантности к опиоидам (ОТО). Феномен ОТО обуславливается использованием во время операции опиоидных анальгетиков короткого действия и проявляется повышением интенсивности послеоперационной боли, гиперальгезией и ростом потребности в опиоидах. Формирование ОТО связано с центральной сенситизацией [12]. Возбуждающей аминокислоте — глутамату отводят одну из ключевых ролей в механизмах передачи ноцицептивной информации на спинальном уровне. NMDA-рецепторы являются основными глутаматными рецепторами спинного мозга. По современным представлениям механизмы ОТО подразумевают повышенное высвобождение глутамата из пресинаптических пластин, на фоне которого снижается анальгетический эффект опиоидов. Опиоиды короткого действия могут оказывать прямое активирующее влияние на NMDA-рецепторы [4, 42], поэтому для профилактики ОТО целесообразно вместе с опиоидами назначать лекарственные средства, препятствующие активации NMDA-рецепторов. В работе M. Verleye приводятся данные о том, что назначение нефопама может снижать потребность в опиоидах за счет модулирования глутаминергической нейротрансмиссии [39].

В исследованиях доказано, что выраженность ОТО коррелирует с интраоперационной дозой опиоидов [36]. В исследовании у пациентов, оперированных на органах брюшной полости, использовали различные целевые концентрации ремифентанила в плазме: в первой группе концентрация ремифентанила поддерживалась на уровне 3 нг/мл, а во второй — 8 нг/мл. В послеоперационном периоде потребность в обезболивании морфином у пациентов первой группы развивалась через 37 (5–90) минут, а у больных второй группы — через 10 (1–63) минут ( $p < 0,002$ ). Суммарная доза морфина в первой группе также была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения: 0,16 (0,03–0,41) и 0,28 (0,04–0,38) соответственно ( $p < 0,05$ ). Назначение 20 мг нефопама в/в за 30 минут до окончания операции пациентам, получавшим низкие дозы ремифентанила, предотвращало развитие толерантности к опиоидам [36]. В многочисленных исследованиях показано, что применение нефопама повышает качество послеоперационного обезбоживания, нивелируя побочные эффекты препаратов, прежде всего за счет уменьшения дозы, и воздействуя на различные звенья ноцицепции в системе Fast-Track-оптимизации.

Нефопам рекомендован как для внутримышечного, так и для внутривенного введения. В одной из первых работ, посвященных фармакологическим особенностям препарата, была установлена эффективность внутримышечного введения 80 мг нефопама у больных, оперированных на верхнем этаже брюшной полости. Эта схема позволяла уменьшить суточное назначение морфина на 30% без ущерба для обезбоживания и без значимых побочных эффектов [24].

Большинство исследователей назначают нефопам внутривенно, при этом рекомендуют избегать болюсного введения из-за возможных побочных эффектов в виде тахикардии, тошноты и потливости [1]. Эффективность внутривенного применения нефопама была изучена у пациентов, оперированных на брюшной полости открытым доступом. Препарат вводили в течение 48 часов по 80 мг/сут. Доза морфина при контролируемой пациентом анальгезии (КПА) у больных,

получавших нефопам (основная группа), снизилась на треть: у этих пациентов она составила  $39 \pm 28$  мг, а в контрольной группе, где нефопам не применялся, —  $58 \pm 28$  мг [38].

Имеются сведения о применении нефопама у больных, оперированных на крупных суставах. В двойном слепом рандомизированном исследовании у 201 больного изучена эффективность нефопама в сравнении с плацебо. Первую дозу нефопама 20 мг вводили в конце операции на этапе наложения кожных швов, далее внутривенно по 20 мг каждые 4 часа, длительность инфузии составляла 30 минут. Пациентам в группе нефопама потребовались статистически значимо меньшие дозы морфина в сравнении с плацебо. Интересно, что морфинсберегающий эффект был более выражен (35,1%) у пациентов с сильным болевым синдромом [16].

Изучение эффектов комбинированного назначения опиоидов и нефопама позволило сделать вывод об отсутствии синергизма и выявило лишь аддитивную составляющую, что, возможно, связано с центральным механизмом действия этих лекарственных средств [9].

У больных с лор-патологией, оперированных в условиях анестезии ремифентанилом и десфлураном, 40 мг нефопама вводили до начала индукции в наркоз. Расход анестетиков во время оперативного вмешательства не зависел от назначения нефопама. Однако после операции в группе нефопама доза кеторолака для обезбоживания была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо [44].

Синергизм действия нефопама при сочетании с НПВП в послеоперационном периоде показан в другом рандомизированном контролируемом исследовании, где комбинация анальгетиков привела к значительному снижению средней эффективной дозы и побочных эффектов. Так, E50 (эффективная анальгезия у 50% больных) и 95%-й доверительный интервал для нефопама и кетопрофена при монотерапии составили соответственно 28 [17–39] мг и 30 [14–46] мг, а при сочетанном использовании — 1,75 [0,9–2,3] мг и 4,3 [2,2–6,5] мг. Авторы связывают возможность такого эффекта с различными механизмами действия препаратов [13].

Интересные результаты получены у кардиохирургических пациентов: больным первой группы назначали нефопам на фоне КПА тримеперидином, второй — кетопрофен по 100 мг каждые 12 часов в/м на фоне КПА тримеперидином, третьей — комбинацию нефопама и кетопрофена по указанной выше схеме на фоне КПА тримеперидином, четвертой — КПА тримеперидином в виде монотерапии. Было установлено, что введение нефопама и кетопрофена перед экстубацией у больных снижает степень выраженности болевого синдрома в среднем на 90% и делает возможной раннюю активизацию пациентов, что является составной частью программы Fast Track. При сочетании нефопама и кетопрофена анальгетический и опиоидсберегающий эффекты были наиболее выраженными. Суммарная доза тримеперидина за 24 часа в этой группе в среднем составила 14,7 мг, что было почти в 5 раз меньше, чем в группе с изолированной КПА тримеперидином [2].

Результаты применения нефопама у схожего контингента больных показали, что его включение в схему послеоперационного обезбоживания приводит к уменьшению выраженности ОТО [32]. К. Kim и соавт. провели сравнительную оценку эффективности схем обезбоживания с опиоидными анальгетиками и нефопамом после кардиохирургических операций [22]. Больным первой группы проводили постоянную инфузию нефопама в дозе 4,0 мг/ч, пациентам второй группы назначали фентанил по 20,0 мкг/ч, а больным третьей группы — нефопам (1,86 мг/ч) и фентанил (9,4 мкг/ч) в течение

3 суток. Различий между группами по качеству обезболивания установлено не было. У пациентов, получавших только фентанил, побочные эффекты в виде эпизодов тошноты регистрировали чаще. По заключению авторов, нефопам может использоваться для моноанестезии у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде.

Существуют данные об успешном применении нефопама в комплексе с НПВП для послеоперационного обезболивания иных контингентов больных, в частности пациентов, оперированных по поводу опухолей головы и шеи. Авторы подчеркивают достоверную эффективность предложенной схемы. Кроме того, важным свойством нефопама является отсутствие угнетения дыхания, что особенно актуально при локализации опухолевого процесса в области головы и шеи. Надо заметить, что дополнительное обезболивание трамаолом в первые сутки после умеренно травматичных операций потребовалось лишь 10% больных, а при высокотравматичных операциях трамадол или тримеперидин применяли только у 20% пациентов. Побочные эффекты в виде тахикардии, потливости и тошноты проявлялись лишь при быстром внутривенном введении и были минимальны при внутримышечном введении [1].

У нефопама имеется еще один важный компонент действия, востребованный в программе ERAS, — его влияние на терморегуляцию. Нефопам снижает пороговую температуру возникновения озноба почти на 1 °С, не воздействуя при этом на пороги вазоконстрикции и потоотделения. Во время хирургического вмешательства у большинства пациентов температура снижается на 1–2 °С, что сопровождается компенсаторной периферической вазоконстрикцией и уменьшением доставки кислорода к тканям, нарушениями в системе гемостаза, увеличением объема кровопотери и длительности пробуждения. Возникновение дрожи в послеоперационном периоде приводит к росту потребления тканями кислорода и к повышению риска развития ишемии миокарда. Развитие гипотермии связывают с медикаментозной блокадой адаптивных механизмов терморегуляции, повышенной теплоотдачей через операционную рану, инфузией относительно холодных растворов и температурным градиентом рана/операционная [37]. Эпизоды возникновения мышечной дрожи после операции нередки, а их точечная профилактика подчас затруднена перераспределением тепла от центра к периферии за счет обширной симпатической блокады и обусловленной им вазодилатации во время проведения нейроаксиальных блокад.

Чаще всего для профилактики и купирования послеоперационной мышечной дрожи используется клонидин, но его широкое применение ограничивают побочные эффекты в виде выраженной седации, гипотензии и брадикардии. Назначение нефопама в дозе 0,15 мг/кг с целью профилак-

тики озноба у пациентов с операциями на органах брюшной полости и крупных суставах столь же эффективно, как применение клонидина в дозе 3 мкг/кг [30], но не имеет побочного действия последнего. В условиях спинномозговой анестезии назначение нефопама в дозе 0,15 мг/кг в/в перед началом операции существенно снижало частоту возникновения и выраженность дрожи в послеоперационном периоде в сравнении с контрольным введением трамадола и плацебо [10].

Скорость восстановления пациентов после анестезии с использованием клонидина и нефопама статистически значимо различается. Пациенты, которым назначался клонидин, демонстрировали меньшее число баллов по шкале Aldrete в сопоставимых временных рамках. При этом эпизодов мышечной дрожи в группе нефопама не отмечали, при назначении клонидина мышечную дрожь регистрировали у 10,9% больных, а плацебо — в 37,8% случаев [29].

Важно, что, в отличие от НПВП, нефопам не увеличивает время кровотечения и не влияет на агрегацию тромбоцитов, это позволяет рекомендовать его использование у пациентов с гемостатическими нарушениями и с высоким риском кровотечения в раннем послеоперационном периоде [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные концепции хирургического лечения Fast Track и ERAS подразумевают модификацию принципов сбалансированной анестезии, в том числе с привлечением относительно новых лекарственных средств или с использованием ранее декларированных, но не нашедших применения фармакологических особенностей хорошо известных препаратов.

В границах этого подхода такие лекарства, как нефопам, становятся важным компонентом мультимодальной анестезии. Очевидно, что при назначении нефопама наблюдается выраженный опиоидсберегающий эффект. Препарат купирует болевые раздражители без угнетения дыхания, не влияет на агрегацию тромбоцитов, на состояние слизистой оболочки и моторику ЖКТ. Для нефопама характерны низкий риск привыкания при длительном использовании, а также выраженное противоознобное действие, особенно востребованное на этапе пробуждения и в самом раннем посленаркозном периоде. Адекватное управление послеоперационным болевым синдромом является одним из наиболее важных факторов успешного лечения пациента и предотвращения осложнений заболевания, а также благоприятного трудового прогноза [20].

Использование новых препаратов для мультимодального послеоперационного обезболивания, безусловно, расширяет возможности купирования болевого синдрома, повышает комплаентность пациентов и способствует ускорению реабилитации после хирургических вмешательств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баландин В. В., Горобец Е. С. Послеоперационное обезболивание нефопамом и нестероидными противовоспалительными препаратами у больных, оперированных по поводу опухолей области головы и шеи // *Анестезиология и реаниматология*. 2014. № 1. С. 40–43.
2. Еремко А. А., Сорокина Л. С., Павлов М. В. Комбинация кетопрофена и нефопама для обеспечения послеоперационного обезболивания с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология*. 2013. № 5. С. 11–14.
3. Мазитова М. И., Мустафин Э. Р. FAST TRACK хирургия — мультимодальная стратегия ведения хирургических больных // *Казан. мед. журн.* 2012. № 5. С. 799–802.

4. Овечкин А. М. Роль и место нефопама (Акупана) в схемах мультимодальной послеоперационной аналгезии // *Регионар. анестезия и лечение острой боли*. 2011. № 4. С. 512.
5. Пасечник И. Н., Кутепов Д. Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. М.: МИА, 2009. 240 с.
6. Пасечник И. Н., Скобелев Е. И., Липин И. Е. Ингаляционная анестезия: что нового? // *Хирургия*. 2014. № 4. С. 60–64.
7. Ферранте Ф. М., Вейд Б. Т. Р. Послеоперационная боль. // М.: Медицина, 1998. 640 с.
8. Aymard G., Warot D., Demolis P., Giudicelli J. F. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers // *Pharmacol. Toxicol.* 2003. Vol. 92. N 6. P. 279–286.

9. Beloeil H., Delage N., Negre I., Mazoit J. X. et al. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double blind isobolographic study of their analgesic action // *Anesth. Analg.* 2004. Vol. 98. N 2. P. 395–400.
10. Bilotta F., Pietropaoli P., Sanita R., Liberatori G. et al. Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuraxial anesthesia // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2002. Vol. 27. N 4. P. 380–384.
11. Block B. M., Liu S. S., Rowlingson A. J., Cowan A. R. et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis // *JAMA.* 2003. Vol. 290. N 18. P. 2455–2463.
12. Chu L. F., Angst M. S., Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations // *Clin. J. Pain.* 2008. Vol. 24. N 6. P. 479–496.
13. Delage N., Maaliki H., Beloeil H., Benhamou D. et al. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis // *Anesthesiology.* 2005. Vol. 102. N 6. P. 1211–1216.
14. Dolin S. J., Cashman J. N., Bland J. M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data // *Br. J. Anaesth.* 2002. Vol. 89. N 3. P. 409–423.
15. Dordoni P. L., Della Ventura M., Stefanelli A., Iannace E. et al. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function // *Anaesthesia.* 1994. Vol. 49. N 12. P. 1046–1049.
16. Du Manoir B., Aubrun F., Langlois M., Le Guern M. E. et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery // *Br. J. Anaesth.* 2003. Vol. 91. N 6. P. 836–841.
17. Fernandez-Sanchez M. T., Diaz-Trelles R., Groppetti A., Manfredi B. et al. Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity // *Amino Acids.* 2002. Vol. 23. N 1–3. P. 31–36.
18. Girard P., Verniers D., Coppe M.C., Pansart Y. et al. Nefopam and ketoprofen synergy in rodent models of antinociception // *Eur. J. Pharm.* 2008. Vol. 584. N 2–3. P. 263–271.
19. Kehlet H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome — from here to where? // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006. Vol. 31. N 1. P. 47–52.
20. Kehlet H., Dabl J. B. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery // *Lancet.* 2003. Vol. 362. N 9399. P. 1921–1928.
21. Kehlet H., Wilmore D. W. Evidence-based surgical care and the evolution of FAST TRACK surgery // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 248. N 2. P. 189–198.
22. Kim K., Kim W. J., Choi D. K., Lee Y. K. et al. The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized, double-blind, prospective study // *International Med. Res.* 2014. Vol. 42. N 3. P. 684–692.
23. Lassen K., Soop M., Nygren J., Cox P. B. et al. Consensus Review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations // *Arch. Surg.* 2009. Vol. 144. N 10. P. 961–969.
24. McLintock T. T., Kenny G. N., Howie J. C., McArdle C. S. et al. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia // *Br. J. Surg.* 1988. Vol. 75. N 8. P. 779–781.
25. Moraca R. J., Sheldon D. G., Thirlby R. C. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice // *Ann. Surg.* 2003. Vol. 238. N 5. P. 663–673.
26. Myles P. S., Leslie K., Chan M. T., Forbes A. et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial // *Anesthesiology.* 2007. Vol. 107. N 2. P. 221–231.
27. Novelli A., Diaz-Trelles R., Groppetti A., Fernandez-Sanchez M. T. Nefopam inhibits calcium influx, cGMP formation, and NMDA receptor-dependent neurotoxicity following activation of voltage sensitive calcium channels // *Amino Acids.* 2005. Vol. 28. N 2. P. 183–191.
28. Phillips G., Vickers M. D. Nefopam in postoperative pain // *Br. J. Anaesth.* 1979. Vol. 51. N 10. P. 961–965.
29. Piper S. N., Rohm K. D., Suttner S. W., Maleck W. H. et al. A comparison of nefopam and clonidine for the prevention of postanaesthetic shivering: a comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study // *Anaesthesia.* 2004. Vol. 59. N 6. P. 559–564.
30. Piper S., Suttner S. Nefopam and clonidine in prevention of postanesthetic shivering // *Anaesthesia.* 1999. N 54. P. 695–699.
31. Rawal N. Analgesia technique and post-operative morbidity // *Eur. J. Anaesthesiol.* 1995. Vol. 10. Suppl. P. S47–52.
32. Richebé P., Picard W., Rivat C., Jelacic S. et al. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013. Vol. 27. N 3. P. 427–435.
33. Rodgers A., Walker N., Schug S., McKee A. et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials // *B.M.J.* 2000. Vol. 321. N 7275. P. 1493–1499.
34. Sunshine A., Laska E. Nefopam and morphine in man // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975. Vol. 18. N 5. Pt. 1. P. 530–534.
35. Tigerstedt I., Sipponen J., Tammisto T., Turunen M. Comparison of nefopam and pethidine in postoperative pain // *Br. J. Anaesth.* 1977. Vol. 49. N 11. P. 1133–1138.
36. Tirault M., Derrode N., Clevenot D., Rolland D. et al. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery // *Anesth. Analg.* 2006. Vol. 102. N 1. P. 110–117.
37. Torossian A. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008. Vol. 22. N 4. P. 659–668.
38. Tramonci G., Viale J., Cazals C., Bhageerutty K. Morphine-sparing effects of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003. Vol. 20. N 12. P. 990–992.
39. Verleye M., André N., Heulard I., Gillardin J. M. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents // *Brain Res.* 2004. Vol. 1013. N 2. P. 249–255.
40. Warfield C. A., Kahn C. H. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults // *Anesthesiology.* 1995. Vol. 83. N 5. P. 1090–1094.
41. White P. F., Kehlet H., Neal J. M., Schricker T. et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care // *Anesth. Analg.* 2007. Vol. 104. N 6. P. 1380–1396.
42. Wilder-Smith O. H., Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance // *Anesthesiology.* 2006. Vol. 104. N 3. P. 601–607.
43. Wind J., Polle S. W., Fung K. J. P. H., Dejong C. H. et al. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery // *Br. J. Anaesth.* 2006. Vol. 93. N 7. P. 800–809.
44. Yoo J. Y., Lim B. G., Kim H., Kong M. H. et al. The analgesic effect of nefopam combined with low dose remifentanyl in patients undergoing middle ear surgery under desflurane anesthesia: a randomized controlled trial // *Korean J. Anesthesiol.* 2015. Vol. 68. N 1. P. 43–49. ■

**Библиографическая ссылка:**

Пасечник И. Н., Скобелев Е. И., Липин И. Е. Программа Fast Track в хирургии: роль послеоперационного обезболивания // *Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация.* 2015. № 15 (116) — № 16 (117). С. 49–53.