NEFOPAM IN THE STRUCTURE OF PERIOPERATIVE MULTIMODAL ANALGESIA IN PATIENTS WITH LUMBAR DISC HERNIATION: PRELIMINARY RESULTS

P.G. Genov, V.K. Timerbayev, A.A. Grin

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

|  |  |
| --- | --- |
| **Purpose of the study** **Purpose of the study**  | To compare efficacy and safety of nefopam and paracetamol a s components of the preventive multimodal anesthesia (PMA) in patients operated on for a hernia of an intervertebral disc (HID). To compare efficacy and safety of nefopam and paracetamol as components of the preventive multimodal anesthesia (PMA) in patients operated on for a hernia of an intervertebral disc (HID).  |
| **Material and methods** **Material and methods**  | In 2013, 35 patients were operated on for HID. In 2013, 35 patients were operated on for HID. Group 1 (21) received PMA including wound infiltration by bupivacaine, ketoprofen and paracetamol. Group 1 (21) received PMA including wound infiltration by bupivacaine, ketoprofen and paracetamol. Group 2 (15) received nefopam instead of paracetamol. Group 2 (15) received nefopam instead of paracetamol. Intensity of postoperative pain, side effects and satisfaction of patients with anesthesia were assessed, and in 6 months later Intensity of postoperative pain, side effects and satisfaction of patients with anesthesia were assessed, and 6 months later — existence and intensity of chronic pain.  |
| **Results** **Results**  | Intensity of postoperative pain, satisfaction with anesthesia, and also frequency and intensity of chronic pain didn't differ in group 1 and 2. Occurrence of undesirable reactions was higher in group Intensity of postoperative pain, satisfaction with anesthesia, and also frequency and intensity of chronic pain did not differ in group 1 and 2. Occurrence of undesirable reactions was higher in group   2. 2.  |
| **Conclusion** **Conclusion**  | In patients receiving nefopam and paracetamol as components of PMA, intensity of postoperative pain and also occurence and intensity of chronic pain don't differ, but the patients receiving to nefopam, experience the undesirable reactions more often which do not affect sati sfaction with anesthesia. In patients receiving nefopam and paracetamol as components of PMA, intensity of postoperative pain and also occurence and intensity of chronic pain do not differ, but patients receiving nefopam, experience the undesirable reactions more often which do not affect satisfaction with anesthesia.  |
| **Keywords :** **Keywords:**   | removal of an intervertebral disc hernia, spinal surgery, postoperative anesthesia, multimodal anesthesia, postoperative pain, nefopam, paracetamol. removal of an intervertebral disc hernia, spinal surgery, postoperative anesthesia, multimodal anesthesia, postoperative pain, nefopam, paracetamol.  |

  *ASA*— *American Society of Anesthesiologists* — American Society of AnesthesiologistsВАШНПВП

 ЧРШ NRS — числовая рейтинговая шкала— numeric rating scale

 NSAIDs — нестероидные противовоспалительные препараты — nonsteroidal anti-inflammatory drugs

ПМО PMA— превентивное мультимодальное обезболивание — preventive multimodal analgesia

 VAS — визуальная аналоговая шкала — visual analog scale

 *ASA*

**введение** **introduction**

Пациенты с грыжей межпозвонкового диска обращаются за хирургической помощью с основной жалобой на аксиальную и корешковую боль. Patients with herniated disc seek surgical help with a major complaint of axial and radicular pain. Часто измученные многолетними болями они имеют зависимость, а порой и толерантность к различным анальгетикам, что снижает эффективность рутинно применяемого в стационаре обезболивания.Often, exhausted with permanent pain they have addiction, and sometimes tolerance of various analgesics, which reduces the effectiveness of routinely used hospital anesthesia. В то же время важно обеспечить этим пациентам эффективное периоперационное обезболивание, т.к.At the same time, it is important to ensure that the patient has an effective perioperative analgesia, as неадекватная аналгезия может приводить к увеличению количества осложнений, затруднению раннего восстановления больных и увеличению вероятности формирования или сохранения хронического болевого синдрома [1].the inadequate analgesia may lead to an increased number of complications, difficulty of the early recovery and probability of a chronic pain syndrome [1]. Кроме того, сегодня с экономической точки зрения для национальной системы здравоохранения и самих пациентов становится все важнее раннее восстановление после операции и возврат к полноценной трудовой деятельности.In addition, early recovery after the operation and return to full employment is becoming more important from the economic point of view to the national health care system.

В настоящее время для оптимизации обезболивания после хирургических вмешательств широко применяют концепцию мультимодальной аналгезии, согласно которой рекомендуют применять одновременно лекарственные средства с различными механизмами действия. Currently, in order to optimize pain relief after the surgery, the multimodal analgesia is widely adopted, which recommends simultaneous use of drugs with different mechanisms of action.Это позволяет уменьшить дозировки вводимых анальгетиков и, тем самым, снизить количество возможных побочных эффектов и улучшить качество обезболивания [2]. This reduces the dosage of the analgesic, thereby eliminating the number of possible side effects and improving the quality of analgesia [2]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioid analgesics Традиционными неизменными компонентами мультимодальных превентивных схем обезболивания стали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоидные анальгетики, часто в сочетании с регионарными методами аналгезии. have become traditional unchanged components of preventive multimodal analgesia, often in combination with regional analgesia techniques. К сожалению, после спинальных операций анальгетического потенциала НПВП может оказаться недостаточно, а прием опиодных анальгетиков часто приводит к развитию побочных эффектов, ухудшающих качество жизни и препятствующих раннему восстановлению пациента.Unfortunately, after spinal operations analgesic potential of NSAIDs may not be sufficient, and receiving opioid analgesics often leads to the development of side effects that can impair quality of life and prevent the early recovery of the patient.Использование еще одного неопиоидного компонента схемы послеоперационного обезболивания может способствовать улучшению качества обезболивания, а при минимально инвазивных операциях и использовании регионарной аналгезии — исключению применения опиоидных анальгетиков [3]. Using another non-opioid component in the postoperative analgesia can improve quality of analgesia, while minimally invasive operations and the use of regional analgesia help exclude opioid analgesics. [3] Paracetamol is often used В качестве такого компонента часто используют парацетамол, однако, он тоже не лишен недостатков.as such a component; however, it also has some disadvantages. One of the main disadvantage isК основным из них относят низкую анальгетическую эффективность (препарат предназначен для лечения слабой или умеренной боли) и гепатотоксичность [4].On of the main disadvantage low analgesic efficacy (a drug used to treat mild to moderate pain) and hepatotoxicity [4]. Альтернативой парацетамолу в хирургии позвоночника может стать нефопам — неопиоидный анальгетик с центральным механизмом действия, основанном на ингибировании обратного захвата серотонина, норадреналина и адреналина, подавлении активности *NMDA* -рецепторов.Nefopam may be an alternative to paracetamol in spine surgery; it is a ​​non-opioid analgesic with a central mechanism of action based on inhibition of serotonin, nor-adrenaline and adrenaline reuptake, suppressing the activity of *NMDA* receptors. Эти свойства нефопама позволяют рассматривать его как средство для профилактики и лечения не только ноцицептивной, но и нейропатической, а также смешанной боли, которая свойственна пациентам с дегенеративными заболеваниями позвоночника, в том числе и с грыжами межпозвонковых дисков [5].These properties allow nefopam to be a tool for prevention and treatment of nociceptive, neuropathic and mixed pain as well that is characteristic of patients with degenerative diseases of the spine, including a hernia of intervertebral discs [5].

Все вышеизложенное явилось основанием для сравнения эффективности и безопасности превентивных мультимодальных схем периоперационного обезболивания, включающих нефопам и парацетамол, у пациентов с грыжами межпозвонковых дисков. All of the above was the basis for comparing the effectiveness and safety of preventive multimodal perioperative pain management plans, including nefopam and paracetamol in patients with herniated discs.

**Материал и методы** **Material and Methods**

WeВ проспективное исследование (после получения одобрения локального этического комитета на его проведение и получения добровольного информированного согласия больных на участие в исследовании), были включены 36 больных (мужчины/женщины=23/13) в возрасте от 18 до 70 лет, физического статуса по классификацииWe included 36 patients into the prospective study (after obtaining the approval of the local ethics committee and the voluntary consent of the patients for the study) who had been routinely performed discectomy (sequestrectomy) at the lumbar level due to the herniated disc in the Institute. There were 23 men and 13 women aged 18-70 years, of physical status 2–3-й степени, которым в НИИ СП им.grade 2-3.

Включенные в исследование пациенты получали две различные схемы аналгезии. The patients underwent two different schemes of analgesia.Включение пациентов во 2-ю группу начинали только после завершения набора в первую. The inclusion of patients into the Group 2 started only after the Group 1 was set. Планировалось включить в каждую из групп не менее 20 пациентов, однако набор во 2-ю группу был прерван досрочно из-за этических соображений: наблюдалось большое количество побочных эффектов.It was planned to include at least 20 patients into each group, but setting the Group 2 was stopped early due to ethical reasons: there was a large number of side effects. 21 пациент (группа 1) получали превентивное мультимодальное обезболивание (ПМО), включающее интраоперационную инфильтрацию раны раствором бупивакаина, периоперационное назначение кетопрофена и парацетамола.The Group 1 (21 patients) received preventive multimodal analgesia (PMA), including intraoperative wound infiltration with bupivacaine solution, perioperative ketoprofen and paracetamol. Fifteen15 пациентов были оперированы под общей анестезией, им также выполняли инфильтрацию раны раствором бупивакаина, но в схеме ПМО вместо парацетамола применяли нефопам (группа 2).Fifteen patients were operated on under general anesthesia, they also underwent wound infiltration with bupivacaine solution, but instead of paracetamol they recieved nefopam (Group 2). В исследование включали всех пациентов с грыжей межпозвонкового диска на поясничном уровне, готовящихся к плановой операции дискэктомии в отделении нейрохирургии в период проведения исследования при отсутствии критериев исключения.The study included all patients with a herniated disc in the lumbar level, preparing for planned discectomy in the department of neurosurgery during the study period with no exclusion criteria.

Критериями исключения были: 1) операции на поясничном отделе позвоночника в анамнезе, 2) Exclusion criteria: 1) operations on the lumbar spine in history, 2) затрудненное общение с больным в плане оценки боли (наличие языкового барьера, психических заболеваний), 3) аллергические реакции на анальгетики, 4) противопоказания к применению обезболивающих средств и методов аналгезии: эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;difficulty in communicating with patients in terms of pain scores (the language barrier, mental illness), 3) allergic reactions to analgesics, 4) contraindications for analgesics, and methods of analgesia: erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum in the acute stage; печеночная и/или почечная недостаточность; liver and/or renal failure; хронические обструктивные заболевания легких в стадии обострения, дыхательная недостаточность 2–3-й степени; active chronic obstructive pulmonary disease, respiratory failure of grade 2-3;сахарный диабет тяжелого течения в стадии декомпенсации; severe decompensated diabetes; хроническая сердечная недостаточность 3–4-го функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации заболеваний сердца;chronic heart failure of 3-4th functional class according to the classification of the New York Association of Heart Disease; перенесенный инфаркт миокарда в течение последнего месяца перед операцией, злоупотребление алкоголем, 5) отказ от участия в исследовании.myocardial infarction within the last month before surgery, alcohol abuse, 5) refusal to participate in the study.

Пациентов исключали из исследования также по его ходу из-за несоблюдения протокола исследования или отказа больных от приема анальгетиков. Patients were also excluded from the study in its course due to non-compliance with the study protocol or refusal to receive analgesics. Проведение повторных операций в течение 6 мес после включения в исследование являлось основанием для исключения пациента из исследования на этапе сбора катамнеза заболевания.Re-operation within 6 months after inclusion into the study was the reason for the exclusion of the patient from the study at the stage of collecting catamnesis of the disease.

Между группами не было статистически значимых различий по полу, возрасту, массе тела и физическому статусу пациентов по классификации *ASA* (табл. 1). There were not statistically significant differences between the groups by gender, age, body weight and physical status according to *ASA (Table.* 1).

Все включенные в исследование пациенты были оперированы в условиях общей анестезии. All enrolled patients were operated on under general anesthesia. Индукцию анестезии проводили пропофолом в дозе 2 мг/кг и фентанилом 2 мкг/кг.Induction of anesthesia was performed with propofol (2 mg/kg) and fentanyl (2 mg/kg).Для поддержания анестезии применяли 1 МАК (минимальная альвеолярная концентрация) газовой смеси севофлюрана и закиси азота в сочетании с дробным введением фентанила. To maintain anesthesia, we used 1 MAC (minimum alveolar concentration) gas mixture of nitrous oxide and sevoflurane in combination with intermittent administration of fentanyl. Нейромышечный блок вызывали и поддерNeuromuscular block was induced and maintained by rocuronium bromid of 0.6 мг/кг и 0,15 мг/кг соответственно.mg/kg and 0.15 mg/kg, respectively. В конце операции (на этапе ушивания раны) оперирующий хирург послойно инфильтрировал операционную рану (параспинальные мышцы, подкожно-жировую клетчатку, кожу) 30At the end of the operation (at the stage of closure of the wound) the surgeon infiltrated the operative wound layer-by-layer (paraspinal muscles, subcutaneous fat, skin) by 30мл 0,5% раствора бупивакаина. ml of 0.5% bupivacaine.

*Таблица 1* *Table 1*

**Характеристика включенных в исследование пациентов** **Characteristics of the studied patients**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   | *ASA* 1/2/3, *ASA 1/2/3,* *n* *n*  | Мужчины/женщины, Men/women, % %  | Возраст, годы, Age, years Me (LQ; UQ)\* Me (LQ; UQ) \*  | Вес , Weight кг , kg Me (LQ; UQ)\* Me (LQ; UQ) \*  |
| Группа 1 ( *n* =21) Group 1 *(n* = 21)   | 9/11/1 9/11/1   | 13/8 13/8   | 43 (36; 54) 43 (36; 54)   | 84 (72; 99) 84 (72; 99)   |
| Группа 2 ( *n* =15) Group 2 *(n* = 15)   | 6/9/0 6/9/0   | 10/5 10/5   | 46 (38; 53) 46 (38; 53)   | 83 (76; 100) 83 (76; 100)   |
| *p* *p*   | 0,663 1 0.663 1   | 1,000 2 1,000 2   | 0,584 3 0.584 3   | 0,531 3 0.531 3   |

Примечания: \* — медиана и квартили распределения; 1 — сравнение групп методом χ 2 ; 2 — сравнение групп при помощи двустороннего точного критерия Фишера; 3 Notes: \* — the median and quartiles of distribution; 1 — the comparison of groups by χ 2 test; 2 — the comparison of groups using two-way Fisher's exact test; 3 — сравнение групп методом Манна–Уитни — the comparison of groups by Mann-Whitney

Всем пациентам была выполнена частичная диск All patients underwent partial discectomy or sequestrectomy (if there was a sequestered part of the intervertebral disc). По типу выполненной операции, ее продолжительности, размеру операционной раны, величине операционной кровопотери и дозировке фентанила во время операции статистически значимых различий между группами не было (табл. 2).According to the type of the operation, its duration and the size of the surgical wound, the volume of intraoperative blood loss the fentanyl dosage during the operation there were no statistically significant differences between the groups (Table. 2).

*Таблица 2* *table 2*

**Особенности операции и анестезии** **Features of operation and anesthesia**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   | Секвестр Sequestrэктомия, *n* (%)*ectomy,* n (%)   | Длина раны, см, The length of the wound, cm Me (LQ; UQ)\* Me (LQ; UQ) \*  | Кровопотеря, мл, Blood loss, ml Me (LQ; UQ)\* Me (LQ; UQ) \*  | Доза фентанила, мг, The dose of fentanyl mg Me (LQ; UQ)\* Me (LQ; UQ) \*  |
| Группа 1 ( *n* =21) Group 1 *(n* = 21)   | 15 (71) 15 (71)   | 4,3 (3,8; 4,8) 4.3 (3.8, 4.8)   | 50 (50; 200) 50 (50; 200)   | 0,2 (0,2; 0,3) 0.2 (0.2, 0.3)   |
| Группа 2 ( *n* =15) Group 2 *(n* = 15)   | 9 (60) 9 (60)   | 4,1 (3,9; 4,5) 4.1 (3.9, 4.5)   | 100 (50; 200) 100 (50; 200)   | 0,2 (0,2; 0,2) 0.2 (0.2, 0.2)   |
| *p* *p*   | 0,499 1 0.499 1   | 0,688 2 0.688 2   | 0,173 2 0.173 2   | 0,344 2 0.344 2   |

Примечание: \*медиана и квартили распределения; 1 — сравнение групп при помощи двустороннего точного критерия Фишера; 2 — сравнение групп методом Манна–Уитни Note: \* — the median and quartiles of distribution; 1 — the comparison of groups using two-way Fisher's exact test; 2 — the comparison of groups by Mann-Whitney

После окончания операции пациенты, оперированные в условиях общей анестезии, были экстубированы на операционном столе. After the surgery, patients operated on under general anesthesia, were extubated on the operating table.Все больные после восстановления ясного сознания были переведены в палату нейрохирургического отделения. All patients were transferred to the neurosurgery department after recovery of clear consciousness.

Для послеоперационного обезболивания в группе 1 применяли ПМО, включающее внутривенное введение 100 мг кетопрофена и 1 г парацетамола на этапе ушивания раны, далее дачу 100 мг кетопрофена *per os* каждые 12 ч в течение 3 послеоперационных суток и 1 г парацетамола внутривенно каждые 6 ч в течение 2 послеоперационных суток. For postoperative analgesia of Group 1, we used PMA including intravenous administration of 100 mg of ketoprofen and 1 g of paracetamol during the suturing and then, 100 mg of ketoprofen per os every 12 h for 3 postoperative days and 1 g of paracetamol intravenously every 6 hours for 2 postoperative days. Больным группы 2 за 30 мин до окончания операции внутривенно капельно вводили 20 мг нефопама, разведенного в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, и внутривенно 100 мг кетопрофена на этапе ушивания раны.Patients of Group 2 received 20 mg of nefopam intravenously diluted in 200 ml 0.9% sodium chloride solution 30 minutes before the surgery and 100 mg of ketoprofen intravenously during the suturing of the operative wound. В дальнейшем пациенты группы 2 получали по 100 мг кетопрофена per os каждые 12 ч в течение 3 послеоперационных суток и по 20 мг нефопама внутримышечно каждые 6 ч в течение 2 послеоперационных суток.Subsequently, the patients of Group 2 received 100 mg of ketoprofen per os every 12 h for 3 postoperative days and 20 mg of nefopam intramuscularly every 6 hours for 2 days postoperatively.

На 7-е послеоперационные сутки оценивали удовлетворенность пациентов периоперационным обезболиванием при помощи десятисантиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 см соответствовало крайней степени неудовлетворенности, а 10 см — полному удовлетворению. On the 7th postoperative day we evaluated the patients satisfaction with the perioperative anesthesia by visual analog scale (VAS), where 0 cm corresponded to extreme dissatisfaction, and 10 cm was the complete satisfaction. Интенсивность болевого синдрома оценивали по ВАШ, где 0 см соответствовало отсутствию боли, а 10 см — нестерпимой боли.The intensity of pain was evaluated according to VAS, where 0 corresponded to the absence of pain, and 10 cm was the unbearable pain. Оценку проводили в первые сутки каждые 2 ч в течение 12 ч, далее на 2–7-е сут после операции — один раз в день.Evaluations were made ​​on the first day every 2 hours for 12 hours, then on days 2-7 following the surgery once a day.Обезболивание считали адекватным, если пациент испытывал боль в покое менее 3 см, а при движении — менее 4 см по ВАШ. The analgesia was considered adequate if the patient experienced pain at rest less than 3 cm, and in the motion — less than 4 cm according to VAS. Через 6 мес после операции проводили телефонный опрос, где фиксировали наличие аксиальной и корешковой болей, ее среднюю интенсивность по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10, где 0 соответствовало отсутствию боли, а 10 — нестерпимой боли.Six months after the operation a telephone survey was carried out, which recorded the presence of axial and radicular pain, its average intensity on the numeric rating scale (NRS) from 0 to 10, where 0 corresponded to the absence of pain and 10 — the unbearable pain.В исследуемых группах учитывались наличие и степень выраженности побочных эффектов, связанных с проведением послеоперационного обезболивания. The presence and severity of side effects related to the postoperative analgesia were also taken into the account.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи программы *Statistica* 9.1 ( *StatSoft* , *Inc* ., США). Statistical analysis of the data was performed using the program *Statistica 9.1 (StatSoft, Inc.,* USA). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями, качестDescriptive statistics of quantitative traits is represented by medians and quartiles, the statistics of qualitative signs is represented by absolute and relative incidence. TheСравнение двух независимых групп по количественным признакам выполняли методом Манна–Уитни, по качественным признакамThe comparison of two independent groups according to quantitative signs was performed by Mann-Whitney test, χ 2 test, and double-way Fisher's exact test according to qualitative signs.Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05. The threshold level of statistical significance was assumed to be 0.05.

**Результаты** **results**

У пациентов 1-й и 2-й групп интенсивность послеоперационной боли статистически значимо не различалась на протяжении всего периода исследования (табл. In patients of Group 1 and Group 2, the intensity of postoperative pain was not significantly different throughout the study period (Table.3). 3). Обезболивание было адекватным на всех точках контроля в обеих группах.The analgesia was adequate at all monitored stages in both groups.

*Таблица 3* *TABLE 3*

**Интенсивность послеоперационной боли у пациентов в** **The intensity of postoperative pain in patients** of **studied groups**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Точка Monitored stage  | Условие Condition   | Интенсивность боли, Ме (LQ; UQ) \* The intensity of pain, Me (LQ; UQ) \*   | *p* *p*   |
| Группа 1 ( *n* =21) Group 1 *(n* = 21)   | Группа 2 ( *n* =15) Group 2 *(n* = 15)   |
| 2 часа 2 hours   | покой rest  | 0 (0; 1,5) 0 (0, 1.5)   | 0 (0; 1,5) 0 (0, 1.5)   | 0,949 0.949   |
| движение motion   | 0 (0; 2,5) 0 (0, 2.5)   | 1,25 (0; 2,5) 1.25 (0, 2.5)   | 0,590 0.590   |
| 4 часа 4 hours   | покой rest  | 0 (0; 1) 0 (0, 1)   | 0,5 (0; 2) 0.5 (0, 2)   | 0,596 0.596   |
| движение motion   | 1 (0; 2,5) 1 (0, 2.5)   | 1 (0; 4) 1 (0, 4)   | 0,321 0.321   |
| 6 часов 6 hours   | restпокойrest  | 0 (0; 1) 0 (0, 1)   | 0,5 (0; 2,5) 0.5 (0, 2.5)   | 0,653 0.653   |
| движение motion   | 1,5 (0; 2,5) 1,5 (0, 2.5)   | 1 (0,5; 4) 1 (0.5; 4)   | 0,409 0.409   |
| 8 часов 8 ocloc'k   | restпокойrest  | 1 (0; 1,5) 1 (0, 1.5)   | 0,5 (0; 2,5) 0.5 (0, 2.5)   | 0,553 0.553   |
| движение motion   | 1,5 (0; 2,5) 1,5 (0, 2.5)   | 2 (1; 6) 2 (1, 6)   | 0,121 0.121   |
| 10 часов 10 hours   | покой rest   | 1 (0; 2) 1 (0 2)   | 0,75 (0; 3,5) 0.75 (0, 3.5)   | 0,775 0.775   |
| движение motion   | 1,5 (0,5; 3) 1.5 (0.5, 3)   | 2 (1; 6) 2 (1, 6)   | 0,208 0.208   |
| 12 часов 12 hours   | покой rest   | 1 (0; 1,5) 1 (0, 1.5)   | 1 (0; 3) 1 (0, 3)   | 0,624 0.624   |
| движение motion   | 1,75 (0; 2,75) 1.75 (0, 2.75)   | 2 (1,5; 6) 2 (1,5, 6)   | 0,131 0.131   |
| 2-е сутки 2nd day   | покой rest  | 1 (0; 1,5) 1 (0, 1.5)   | 0 (0; 2) 0 (0 2)   | 0,974 0.974   |
| движение motion   | 1,5 (1; 3) 1.5 (1 3)   | 2,5 (1; 4) 2.5 (1; 4)   | 0,163 0.163   |
| 3-и сутки 3rd day   | покой rest   | 0,5 (0; 1) 0.5 (0, 1)   | 0,5 (0; 2,5) 0.5 (0, 2.5)   | 0,898 0,898   |
| движение motion   | 1,5 (1; 2) 1.5 (1, 2)   | 1,5 (1; 2,5) 1.5 (1, 2.5)   | 0,700 0,700   |
| 4-е сутки 4th day   | покой rest   | 1 (0; 1) 1 (0, 1)   | 0,5 (0; 1,5) 0.5 (0, 1.5)   | 0,847 0.847   |
| движение motion   | 1 (0,5; 2) 1 (0.5, 2)   | 1 (0; 3) 1 (0, 3)   | 0,785 0.785   |
| 5-е сутки 5th day   | покой rest   | 0 (0; 1) 0 (0, 1)   | 0 (0; 2) 0 (0 2)   | 0,701 0.701   |
| движение motion   | 0,5 (0; 2) 0.5 (0, 2)   | 0,5 (0; 3) 0.5 (0 3)   | 0,474 0.474   |
| 6-е сутки 6th day   | покой rest   | 0,5 (0; 1) 0.5 (0, 1)   | 0 (0; 1,5) 0 (0, 1.5)   | 0,677 0.677   |
| движение motion   | 0,5 (0; 1,5) 0.5 (0, 1.5)   | 0,5 (0; 2) 0.5 (0, 2)   | 0,665 0.665   |
| 7-е сутки 7th day   | restпокойre  | 0 (0; 0,5) 0 (0, 0.5)   | 0 (0; 0,5) 0 (0, 0.5)   | 0,955 0.955   |
| движение motion   | 1 (0; 1,5) 1 (0, 1.5)   | 0 (0; 1,5) 0 (0, 1.5)   | 0,720 0.720   |

Примечания: \* — медиана и квартили распределения; *p* Notes: \* — the median and quartiles of distribution*;* p — статистическая значимость различий между группами, тест Манна–Уитни — statistically significant differences between groups, Mann-Whitney test

При проведении обезболивания у обследованных пациентов отметили ряд побочных эффектов. During the anesthesia, patients reported some side effects.В группе 1 побочные эффекты аналгезии наблюдали только у одного пациента из 21. После введения кетопрофена один пациент пожаловался на боль в животе и тошноту, у него наблюдали появление крапивницы. In Group 1, side effects of analgesia were observed in only one patient out of 21. After the introduction of ketoprofen one patient complained of abdominal pain and nausea, he also had urticaria.В группе 2 у 11 пациентов из 15 отмечались различные побочные эффекты, большинство из которых, вероятно, были связаны с введением нефопама. In Group 2, 11 patients out of 15 had different side effects, most of which were probably associated with introduction of nefopam. Частота нежелательных реакций была статистически значимо больше, чем в группе 1 ( *p* =0,0002, двусторонний точный критерий Фишера). The incidence of adverse reactions was significantly greater than in Group 1 *(p* = 0.0002, two-way Fisher's exact test).У 4 пациентов из группы In 4 patients of Group2 появились жалобы на тошноту, у 4 — на головокружение, у одного 2 there were complaints of nausea, in 4 — diziness, one— на сухость во рту. — dry mouth.Еще у 4 больных отмечена задержка мочеиспускания, у одного — бессонница. Another 4 patients had urinary retention, one —insomnia.Интересно, что несмотря на описанное выше различие в возникновении побочных эффектов, удовлетворенность пациентов послеоперационным обезболиванием была высокой и не различалась в группах 1 и 2: 10 (9,5; 10) и 10 (9; 10) ВАШ, *p* =1,000, тест Манна–Уитни. Interestingly, despite the above-described difference in the occurrence of side effects, patients satisfaction with the postoperative analgesia was high and did not differ in Group 1 and 2: 10 (9,5; 10) and 10 (9; 10) VAS, *p* = 1.000, Mann-Whitney test.

Был проведен телефонный опрос у 35 оперированных пациентов из 36 (одной пациентке не удалось до The telephone survey was conducted in 35 of 36 operated patients (one patient was unavailable). Не было выявлено статистически значимых различий между группами в частоте жалоб на наличие боли, в том числе корешковой, и ее средней интенсивности через 6 мес после операции (табл. 4).There were no statistically significant differences between the groups in the frequency of complaints of pain, including the radicular pain and its average intensity 6 months after the surgery (tab. 4).

*Таблица 4* *Table 4*

**Результаты опроса пациентов исследуемых групп через 6 мес после операции** **The results of the survey of patients of studied groups 6 months after surgery**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | Количество пациентов с Number of patients  withболью, *n* 2 / *n* 1 *pain,* n *2*/n 1   | Количество пациентов с корешковой болью, *n* 3 / *n* 2 The number of patients with radicular *pain,* n *3*/n 2   | Средняя интенсивность боли, см ВАШ, Average pain intensity, VAS Ме (LQ; UQ) Me (LQ; UQ)  |
| Группа 1 Group 1   | 11/21 11/21   | 6/11 6/11   | 3 (3; 3) 3 (3 3)   |
| Группа 2 Group 2   | 4/14 4/14   | 3/4 3/4   | 2 (1,5; 3) 2 (1,5, 3)   |
| *p* *p*   | 0,296 1 0.296 1   | 0,604 1 0.604 1   | 0,056 2 0.056 2   |

Примечания: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; *n* 1 — количество больных в группе, участвовавших в телефонном опросе; *n* 2 — количество больных, испытывающих боль; *n* 3 — количество больных, испытывающих корешковую боль; *p* — статистическая значимость различий между группами; 1 — двусторонний точный критерий Фишера; 2 — тест Манна–Уитни Note: VAS — visual analog *scale;* n 1 — the number of patients in the group who participated in the telephone *survey;* n 2 — the number of patients who experiencing *pain;* n 3 — the number of patients suffering from radicular *pain;* p —statistically significant difference between the groups; 1 — 2-way Fisher's exact test, 2 — Mann-Whitney test.

**Обсуждение** **Discussion**

Перед началом исследования мы выдвинули гипотезу, что возможное уменьшение послеоперационной боли в раннем послеоперационном периоде и снижение количества пациентов с хроническим болевым синдромом в группе 2 может быть достигнуто за счет действия нефопама, который подобно другим средствам, воздействующим на *NMDA* -рецепторный комплекс (кетамин, габапентиноиды, сульфат магния), способен понижать выраженность проявления гипералгезии в послеоперационном периоде [6, 7]. Before the start of the study, we hypothesized that a possible reduction of post-operative pain in the early postoperative period and lesser number of patients with chronic pain in Group 2 could be achieved with nefopam, that affected the NMDA receptor complex (ketamine, gabapentinoids, magnesium sulfate), and reduced the severity of symptoms of hyperalgesia in the postoperative period [6, 7].Согласно дизайну нашего исследования, в группе 2 нефопам применяли в качестве альтернативы парацетамолу в структуре ПМО в сочетании с кетопрофеном и инфильтрацией операционной раны. According to the design of our study, in Group 2 nefopam was used alternatively instead of paracetamol in combination with ketoprofen and infiltration of the surgical wound.Однако мы не наблюдали статистически значимых различий между группами (в структуре ПМО которых применяли нефопам и парацетамол) в результатах аналгезии в послеоперационном периоде и частоте наличия и выраженности хронической боли через полгода после операции. However, we did not observe statistically significant differences between groups (in the structure of the PMA, which involved nefopam and paracetamol) in the results of analgesia in the postoperative period and the occurence and severity of chronic pain 6 months after the surgery.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Our study has several limitations.Так, известно, что операции по поводу грыж межпозвонковых дисков являются минимально инвазивными, а послеоперационная боль при хорошей хирургической технике и правильной организации обезболивания варьирует от слабой до умеренной. It is known that the surgery for herniated disc is minimally invasive, and the postoperative pain with good surgical technique and the proper organization of anesthesia varies from mild to moderate. According to our studies, when using PMA, the intensity of postoperative pain in patients after discectomy at rest did not exceed 1 cm, and 2.5 cm in the motion according to VAS. Under such conditions it is difficult to confirm the advantages of statistical methods of one type of analgesia over another.

We have seen a large number of side effects occurring in patients after introduction of nefopam. Patients complained of nausea, dizziness, urinary retention, dry mouth and insomnia. These adverse reactions after administration of nefopam significantly affected the quality of life of patients. However, retrospectively at discharge, patients in Group 2 observed a high degree of satisfaction with the postoperative pain, which was not significantly different from the same stage in Group 1. We didn’t noted tachycardia, described by most authors using nefopam [8], since we had not monitored the heart rate of patients in the postoperative period. Immediately after the surgery, patients were transferred to the department for general care, and the heart monitor would significantly limit their activity. Due to the significant number of side effects, we earlier stopped completion of Group 2, having only 15 patients instead of 20 planned. Probably, the incidence of adverse reactions would have been lower if we had used a slow intravenous nefopam administration instead of intramuscular. However, our choice was conscious. At the stage of working out the method of nefopam administration before the study, we tried to administer it intravenously, however, we faced technical difficulties of implementation (slow infusion of nefopam for 40 minutes) and the subsequent refusal of a patient to continue anesthesia (due to its poor tolerability) and we decided to initiate intramuscular administration.

Analyzing the results of our study, we believe that nefopam is not an optimal drug for use in patients who underwent minimally invasive surgery such as the repair of a herniated disc. When using PMA these patients within a few hours after the operation were able to get out of bed and walk around. A common practice in the world is the discharge of the patients from the hospital on the day of surgery or the next day. We are convinced that the adverse reactions which may occur when using nefopam significantly disrupt the quality of life of patients and restrict their activity, which does not allow early discharge. Under such conditions, it is much more logical to include paracetamol into PMA. Perhaps, the use of nefopam would be more effective in patients who underwent extensive surgery with a large tissue injury and damage to the nerve fibers. In these circumstances, antihyperalgetic properties of nefopam can play a key role in improving pain management and prevention of chronic pain. In addition, after such operations, patients initially are on bedrest, i.e. they are not sensitive to undesired reactions, as they can be during the normal day activity in a general unit. It is also important that it is easier to provide a slow intravenous dosage of preparation, monitoring, prevention and treatment of side effects in the intensive care unit.

In conclusion, we would like to note that today, we continue to search for effective treatment of pain in patients undergoing spinal surgery, including the repair of herniated discs. The above results of the study can be corrected after completion of work (enrollment of additional patients).

**Выводы** **conclusion**

1. In patients receiving preventive multimodal analgesia, including nefopam, ketoprofen and surgical wound infiltration with bupivacaine solution, the intensity of the postoperative pain, as well as the detection rate and the intensity of chronic pain do not differ from similar parameters in patients receiving acetaminophen, ketoprofen and wound infiltration with bupivacaine solution.

2. Patients receiving nefopam as a component of preventive multimodal analgesia after the repair of a herniated disc more likely than patients receiving paracetamol instead of nefopam have adverse reactions not affecting the satisfaction with the anesthesia.

References

1. Perkins F.M., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000; 93 (4): 1123–1133.

2. Kehlet H., Dahl J.B. The value of ‘multimodal’ or ‘balanced’ analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77 (5):1048–1056.

3. Maund E., McDaid C., Rice S., et al. Рaracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review.*Br J Anaesth*. 2011; 106 (3):292–297.

4. Jahr J.S., Lee V.K. Intravenous acetaminophen. *Anesthesiol Clin.* 2010; 28 (4): 619–645.

5. Kim K.H., Abdi S. Rediscovery ofnefopamfor the treatment of neuropathic pain. *Korean J Pain*. 2014; 27 (2): 103–111.

6. Laboureyras E., Chateauraynaud J., Richebé P., Simonnet G. Long-term pain vulnerability after surgery in rats: prevention bynefopam, an analgesic with antihyperalgesic properties. *Anesth Analg*. 2009; 109 (2): 623–631.

7. Ovechkin A.M., Efremenko I.V. Farmakoterapiya ostroy posleoperatsionnoy boli, osnovannaya na primenenii preparatov, vozdeystvuyushchikh na NMDA-retseptornyy kompleks [Pharmacotherapy for acute postoperative pain based on use of NMDA-associated drugs]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2013; 3: 63–69. (In Russian).

8. Evans M.S., Lysakowski C., Tramèr M.R. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 2008; 101 (5): 610–617.

**Article received on 24 July, 2015**

*Контактная информация:* *For correspondence:*

 **Pavel G. Genov,**

Senior Researcher of the Department of Anesthesiology

НИИ СП им. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

e-mail: genov78@yandex.ru