

tional drug design is the most relevant area of research in the field of drug development. This approach makes it possible to predict in advance the properties of synthesized structures. Using modern computer modeling and data analysis techniques, organic chemists can effectively design molecules with desired pharmacological properties. Rational drug design is an extremely promising area in pharmacological science.

Key words: drug development, drug design, biotarget, structure-based design, QSAR.

REFERENCES

1. Belousov, D. Yu. Textbook "Management of clinical trials" / D. Yu. Belousov, S. K. Zyryanov, A. S. Kolbin // Qualitative clinical practice. – 2017. – No. 3. – P. 80-84.
2. Biryukova, N.P. Service for monitoring the safety of drugs in organizations developing/manufacturing drugs for veterinary use / N.P. Biryukova, V.V. Napalkova, A.V. Morozova // Russian Journal of Parasitology. – 2019. – T. 13, No. 2. – P. 73-81. – DOI 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81.
3. Advantages and disadvantages of some methods for assessing acute toxicity / A. V. Kalatanova, A. I. Selezneva, M. N. Makarova, V. G. Makarov // International Veterinary Bulletin. – 2015. – No. 4. – P. 68-72.
4. Engalycheva, G. N. Preparation of a preclinical review for a drug according to scientific literature / G. N. Engalycheva, R. D. Syubaev // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines. – 2021. – T. 11, No. 4. – P. 263-272. – DOI 10.30895/1991-2919-2021-11-4-263-272.
5. Prathipati, P. Computer-aided drug design: Integration of structure-based and ligand-based approaches in drug design / P. Prathipati, A. Dixit, A. K. Saxena // Current Computer-Aided Drug Design. – 2007. – Vol. 3, No. 2. – P. 133-148. – DOI 10.2174/157340907780809516.
6. Docking paradigm in drug design / V. B. Sulimov, D. C. Kutov, A. S. Taschilova [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2021. – Vol. 21, No. 6. – P. 507-546. – DOI 10.2174/1568026620666201207095626.
7. Rational design and facile fabrication of biocompatible triple responsive dendrimeric nanocages for targeted drug delivery / D. Zhong, H. Wu, Ya. Wu [et al.] // Nanoscale. – 2019. – Vol. 11, No. 32. – P. 15091-15103. – DOI 10.1039/C9NR04631C.
8. Timkin, P. D. Application of neural networks for solving applied problems in biology, "drug design in silico" / P. D. Timkin // Youth of the XXI century: a step into the future: Proceedings of the XXII regional scientific and practical conference, Blagoveshchensk, 20 May 2021. – Blagoveshchensk: Blagoveshchensk State Pedagogical University, 2021. – P. 657-658.
9. Meanwell, N. A. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design / N. A. Meanwell // Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 61, No. 14. – P. 5822-5880. – DOI 10.1021/acs.jmedchem.7b01788.
10. Rational Design of Hybrid Peptides: A Novel Drug Design Approach / Ch. Wang, Ch. Yang, Yu. Ch. Chen [et al.] // Current Medical Science. – 2019. – Vol. 39, No. 3. – P. 349-355. – DOI 10.1007/s11596-019-2042-2.
11. "NanoBRIDGES" software: Open access tools to perform QSAR and nano-QSAR modeling / P. Ambure, R. B. Aher, K. Roy [et al.] // Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. – 2015. – Vol. 147. – P. 1-13. – DOI 10.1016/j.chemolab.2015.07.007.
12. QSAR-Co: An Open Source Software for Developing Robust Multitasking or Multitarget Classification-Based QSAR Models / P. Ambure, A. K. Halder, M. N. D. S. Cordeiro, H. González Díaz // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2019. – Vol. 59, No. 6. – P. 2538-2544. – DOI 10.1021/acs.jcim.9b00295.
13. Myint, K. Z. Recent advances in fragment-based QSAR and multi-dimensional QSAR methods / K. Z. Myint, X. Q. Xie // International Journal of Molecular Sciences. – 2010. – Vol. 11, No. 10. – P. 3846-3866. – DOI 10.3390/ijms11103846.

УДК 615.21:617-089.5:636.7

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.3.118

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕФОПАМА ПРИ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ СОБАК

Пайтерова Виктория Витальевна¹, канд. биол. наук

Кузнецова Надежда Викторовна², канд. ветеринар. наук, orcid/0000-0002-3149-1557

Зенков Константин Федорович², канд. ветеринар. наук, orcid/0000-0002-2550-8519

¹*Ветеринарная клиника «Алисавет», Россия.*

²*Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия.*

РЕФЕРАТ

Болевые ощущения, возникающие у хирургического пациента в области выполненного оперативного вмешательства, называются операционной болью. Послеоперационная анальгезия является одним из важнейших компонентов в системе общей интенсивной терапии, создающих комфортные условия жизни хирургического больного. В ветеринарной практике стал доступен центральный неопиоидный анальгетик Нефопам, имеющий структурное сродство с дифенгидраминол (Димедрол) и орфенадрин и обладающий как спинальными, так и супраспинальными механизмами действия. Цель исследования заключается в оценке эффективности и безопасности применения Нефопама в составе мультимодальной анальгезии в послеоперационный период у собак. Для исследования были выбраны 20 собак в возрасте от 1 года до 10 лет, перенесших радикальные хирургические операции, требующие многокомпонентное обезболивание. Животные были разделены на 2 группы по 10 собак в каждой. Оперативные вмешательства проводились в условиях общей комбинированной анестезии по стандартным протоколам клиники с применением нейролептиков, наркотических средств, ненаркотических обезболивающих препаратов. В послеоперационный период в схему мультимодальной анальгезии животным подопытной группы был введен неопиоидный анальгетик центрального действия – Нефопам, а собакам контрольной группы – Анальгин. Уровень боли визуальной аналоговой шкалы оценки боли по ВАШ. Подопытным животным для оценки состояния здоровья до оперативного вмешательства и на 3, 7 сутки после него проводили взятие крови для биохимического и клинического исследований. Применение

Нефопам в комплексе мультимодальной аналгезии, применяемой в клинике, является терапевтически обоснованной и эффективной. Именно такая аналгезия позволяет полноценно и безопасно обезболить пациентов после обширных и травматичных операций при минимальном расходе не опиоидных и опиоидных анальгетиков.

Ключевые слова: собаки, послеоперационная боль, шкала боли, мультимодальная аналгезия, Нефопам.

ВВЕДЕНИЕ

Боль послеоперационная — это болевые ощущения, возникающие у хирургического пациента в области выполненного оперативного вмешательства [7]. Почти все травматические операции сопровождаются сильным послеоперационным болевым синдромом. Поэтому в современной ветеринарии для более эффективного обезболивания после проведенных хирургических вмешательств применяется концепция мультимодальной аналгезии, согласно которой одновременно применяют лекарственные средства, обладающие различными механизмами действия (нестероидные противовоспалительные средства — НПВС, парацетамол, опиоидные анальгетики). Мультимодальная аналгезия позволяет улучшить качество обезболивания, уменьшить дозы вводимых анальгетиков и тем самым снизить количество возможных побочных эффектов [4]. Таким образом, послеоперационная аналгезия является одним из важнейших компонентов в системе общей интенсивной терапии, создающих комфортные условия хирургического больного [3].

На сегодняшний день не существует «идеальных» анальгетиков или мономодального метода лечения острой послеоперационной боли, которые бы оптимально соответствовали требованиям практической анестезиологии. Наркотические (опиоидные) анальгетики, несмотря на то, что обладают очень высокой эффективностью, в то же время могут вызвать серьезные и тяжелые побочные действия (угнетение сознания, избыточная седация, тошнота, нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы и др.) [5, 8]. В отличие от наркотических анальгетиков, ненаркотические, как правило, эффективны лишь при слабых и умеренных болях, и также они обладают широким спектром побочных реакций (нефро-, гемато-, гепатотоксичность) и др. Поэтому поиск и внедрение в медицинскую практику новых анальгетиков, превосходящих существующие обезболивающие средства по эффективности и/или безопасности, являются важными и актуальными задачами.

В ветеринарной практике стал доступен цен-

тральный неопиоидный анальгетик Нефопам, имеющий структурное сродство с дифенгидраминам (Димедрол) и орфенадрином и обладающий как спинальными, так и супраспинальными механизмами действия. Фармакодинамика данного лекарственного препарата связан с его влиянием на нейротрансмиссию, опосредованную глутаматом. Анальгетические свойства Нефопам основываются на подавлении обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, усилении нисходящих тормозных серотонинергических и норадренергических эффектов. Нефопам влияет также на глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов [1, 2].

Нефопам выгодно отличается от традиционных анальгетиков отсутствием влияния на гемостаз, слизистую желудка и почечный кровоток, что важно при травматичных операциях с большой кровопотерей, не влияет на перистальтику кишечника, что особенно важно у послеоперационных больных [6].

Цель нашего исследования - оценить эффективность и безопасность применения Нефопам в составе мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде у собак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование представляло собой проспективное, многоцентровое, рандомизированное, слепое клиническое сравнение.

Для исследования были выбраны 20 собак в возрасте от 1 года до 10 лет, проходивших лечение в условиях сети ветеринарных клиник «Алисавет» (г. Москва) в период с 01.10.2022 по 01.02.2023 гг., перенесших радикальные хирургические операции и требующие мультимодальной эффективной аналгезии. Животные были разделены на 2 группы по 10 собак в каждой.

Уровень интенсивности боли определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ): 0 - 1 оценивался как отличный результат, 2 - 3 — хороший, 4 - 5 — удовлетворительный, 5 и более — неудовлетворительный результат. Оценку клинической эффективности препаратов проводили по сумме оценок боли, воспаления и активности.

Подопытным животным для оценки состояния здоровья до оперативного вмешательства и на 3, 7 сутки после него проводили взятие крови для биохимического и клинического исследований.

Оперативные вмешательства проводились в условиях общей комбинированной анестезии по стандартным протоколам клиники с применением нейролептиков, наркотических средств, ненаркотических обезболивающих препаратов.

Всем животным премедикацию подбирали индивидуально, учитывая общее состояние, степень тяжести полученной травмы, породные осо-



Рисунок 1. Лекарственный препарат Нефопам

Схема послеоперационной мультимодальной анальгезии (n=10)

Группа	1-я подопытная	2-я контрольная
Группа препаратов		
Опиоидный анальгетик	Трамадол 2-4 мг/кг внутривенно 3 раза в день 3 дня	Трамадол 4 мг/кг внутривенно 3 раза в день 3 дня
Неопиоидный анальгетик, НПВС		Метамизол натрия в дозе 30 мг/кг 2 раза в день 3 дня
Неопиоидный анальгетик центрального действия	Нефопам в дозе 0,3 мг/кг 2 раза в день 3 дня	
Местный анестетик	Лидокаин 2% внутривенно ИПС 20-40 мкг/кг/мин	Лидокаин 2% внутривенно ИПС 20-40 мкг/кг/мин



Рисунок 2. Подопытное животное на 3-й день после хирургической обработки раны.

бенности.

В послеоперационный период в схему мультимодальной анальгезии животным подопытной группы был введен неопиоидный анальгетик центрального действия – Нефопам (рисунок 1), а собакам контрольной группы – метамизол натрия (таблица 1).

Оценка интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) проводилась через 1, 3, 6, 12, 24, 48 и 72 ч после окончания оперативного вмешательства, далее 3 раза в сутки до полного выздоровления.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе проведения общей анестезии осложнений не было отмечено ни у одного животного, все проснулись и летальных исходов не было.

В подопытной группе отличные и хорошие результаты мультимодальной анальгезии были зафиксированы у 100% животных через 6 часов после проведения операции. К концу первых суток – у 79% собак. В контрольной группе эти данные составляли – у 58 и 54% животных соответственно. На вторые сутки после проведенных операций в опытной и контрольной группах отмечалось резкое увеличение болевого синдрома (16 и 17% отличных и хороших результатов соответственно). На третьи и последующие сутки после операции отмечается значительная разница между опытной и контрольной группами (70 и 50% отличных и хороших результатов).

Нами было установлено, что в первые сутки после операции был очень низкий уровень болевого синдрома по ВАШ у животных 1 подопытной группы.

При морфологическом и биохимическом исследовании крови у собак обеих опыт-



Рисунок 3. Подопытное животное на 15 день после (на пластику кожи владельца не согласился)

ных групп значимых изменений не выявлено как до оперативного вмешательства, так и после него. Воспалительная реакция хорошо контролировалась курсом антибиотикотерапии.

Анализ результатов послеоперационного обезболивания показал, что использование в схеме мультимодальной анальгезии Нефопам у 25% животных в подопытной группе снизило более чем в 2 раза применение Трамадола на 3 сутки после оперативного вмешательства. Данный факт свидетельствует о высокой анальгетической эффективности данного препарата.

При сравнении выраженности послеоперационного болевого синдрома в обеих исследуемых группах статистически значимых отличий выявлено не было.

Переносимость обоих препаратов была хорошей, за время приема Нефопам не было побочных реакций в виде рвоты или диареи с кровью или без нее, снижения аппетита со стороны каждого подопытного животного.

Мультимодальной анальгезии подвергались животные без использования наркотических анальгетиков с такими обширными ранами, как у животного на рисунке 2 и рисунке 3 в стадии грануляции/эпителизации.

В течение 5 суток в комплексной мультимодальной анальгезии использовали Нефопам. Общее состояние животного было удовлетворительным, аппетит сохранен, но снижен, рвоты и диареи не было, обработку раны проводили без седации, что может свидетельствовать о хорошей анальгезии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Нефопам в комплексе мультимодальной анальгезии, применяемой в клинике,

является терапевтически обоснованной и эффективной. Именно такая анальгезия позволяет полноценно и безопасно обезболить пациентов после обширных и травматичных операций при минимальном расходе не опиоидных и опиоидных анальгетиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анальгетик центрального действия нефопам как компонент анальгоседации в офтальмохирургии / В.В. Мясникова, Ю.В. Битюков, С.В. Дереза [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2017. — Т. 11. - № 3. - С. 189-194.
2. Арльт, А.В. Влияние флупиртина малеата и нефопам гидрохлорида на церебральную гемодинамику в эксперименте / А.В. Арльт // Международный научно-исследовательский журнал. - 2022. - № 6-2 (120). - С. 160-163.
3. Беглова, М.В. Физиологическое обоснование применения схем мультимодальной анальгезии в ветеринарии / М.В. Беглова // Материалы Международной научной конференции молодых учёных и специалистов, посвящённой 135-летию со дня рождения А.Н. Костякова / Российский государственный аграрный университет - МСХА им. К.А. Тимирязева. – Москва, 2022. - С. 355-360.
4. Воронова, М.О. Роль регионарной анестезии в

предотвращении острого послеоперационного болевого синдрома при операции на грудной конечности у собак / М.О. Воронова, Ю.А. Ватников // Ветеринарная патология. - 2021. - № 4 (78). - С. 28-36.

5. Дексмететомидин как компонент мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде у больных травматологического профиля / Н.В. Куцеволова, Ю.Э. Махно, А.Е. Кукленко [и др.] // Клиническая практика. - 2018. - Т. 9. - № 3. - С. 50-53.
6. Никода, В.В. Нефопам гидрохлорид: применение анальгетика в клинической и амбулаторной практике (обзор литературы) / В.В. Никода, Э.В. Арутюнов // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. - 2022. - № 2 (15). - С. 74-82.
7. Терапии послеоперационной и посттравматической боли / Н.С. Бюфанова, А.Ю. Тыхков, А.В. Дятлов, [и др.] // Российский журнал боли. - 2022. - Т. 20. - № 2. С. 68-72.
8. Садоведов, К.П. Влияние различных способов общей анестезии на показатели внешнего дыхания при проведении кесарева сечения у собак / К.П. Садоведов, А.Ю. Нечаев // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. - 2023. - № 2. - С. 72-75.

EFFICACY OF NEFOPAM IN MULTIMODAL ANALGESIA IN DOGS

Victoria V. Payterova¹, PhD of Biological Sciences

Nadezhda V. Kuznetsova², PhD of Veterinary Sciences, orcid/0000-0002-3149-1557

Konstantin F. Zenkov², PhD of Veterinary Sciences, orcid/0000-0002-2550-8519

¹Alisavet Veterinary Clinic, Russia

²St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia.

Pain that occurs in a surgical patient in the area of surgical intervention is called surgical pain. Postoperative analgesia is one of the most important components in the system of general intensive care, which creates comfortable living conditions for the surgical patient. In veterinary practice, the central non-opioid analgesic Nefopam has become available, which has a structural affinity for diphenhydramine (Diphenhydramine) and orphenadrine and has both spinal and supraspinal mechanisms of action. The aim of the study is to evaluate the efficacy and safety of Nefopam as part of multimodal analgesia in the postoperative period in dogs. For the study were selected 20 dogs aged 1 to 10 years who underwent radical surgery requiring multicomponent anesthesia. The animals were divided into 2 groups of 10 dogs each. Surgical interventions were performed under conditions of general combined anesthesia according to standard protocols of the clinic using neuroleptics, anesthetics, non-narcotic painkillers. In the postoperative period, a non-opioid centrally acting analgesic, Nefopam, was introduced into the scheme of multimodal analgesia in the animals of the experimental group, and Analgin was administered to the dogs of the control group. The level of pain of the visual analog scale for assessing pain according to VAS. To assess the health status of experimental animals before surgery and on the 3rd and 7th days after it, blood was taken for biochemical and clinical studies. The use of Nefopam in the complex of multimodal analgesia used in the clinic is therapeutically justified and effective. It is this kind of analgesia that makes it possible to fully and safely anesthetize patients after extensive and traumatic operations with minimal consumption of non-opioid and opioid analgesics.

Key words: dogs, postoperative pain, pain scale, multimodal analgesia, Nefopam.

REFERENCES

1. Centrally acting analgesic nefopam as a component of analgesia in ophthalmic surgery / V.V. Myasnikova, Yu.V. Bityukov, S.V. Dereza [et al.] // Regional anesthesia and treatment of acute pain. - 2017. - Т. 11. - No. 3. - S. 189-194.
2. Arlt, A.V. Influence of flupirtine maleate and nefopam hydrochloride on cerebral hemodynamics in experiment / A.V. Arlt // International Research Journal. - 2022. - No. 6-2 (120). - S. 160-163.
3. Beglova, M.V. Physiological rationale for the use of multimodal analgesia schemes in veterinary medicine / M.V. Beglova // Proceedings of the International Scientific Conference of Young Scientists and Specialists dedicated to the 135th anniversary of the birth of A.N. Kostyakova / Russian State Agrarian University - Moscow Agricultural Academy. K.A. Timiryazev. - Moscow, 2022. - S. 355-360.
4. Voronova M.O. The role of regional anesthesia in the prevention of acute postoperative pain syndrome during surgery

- on the thoracic limb in dogs / M.O. Voronova, Yu.A. Vatinov // Veterinary pathology. - 2021. - No. 4 (78). - S. 28-36.
5. Dexmedetomidine as a component of multimodal analgesia in the postoperative period in trauma patients / N.V. Kutsevolova, Yu.E. Makhno, A.E. Kuklenko [et al.] // Clinical practice. - 2018. - Т. 9. - No. 3. - S. 50-53.
6. Nikoda, V.V. Nefopam hydrochloride: the use of an analgesic in clinical and outpatient practice (literature review) / V.V. Nikoda, E.V. Arutyunov // Pallium: palliative and hospice care. - 2022. - No. 2 (15). - S. 74-82.
7. Therapy of postoperative and post-traumatic pain / N.S. Bofanova, A.Yu. Tychkov, A.V. Dyatlov, [et al.] // Russian Journal of Pain. - 2022. - Т. 20. - No. 2. - S. 68-72.
8. Sadovedov, K.P. Influence of various methods of general anesthesia on the parameters of external respiration during caesarean section in dogs / K.P. Sadovedov, A.Yu. Nechaev // Normative-legal regulation in veterinary medicine. - 2023. - No. 2. - S. 72-75.