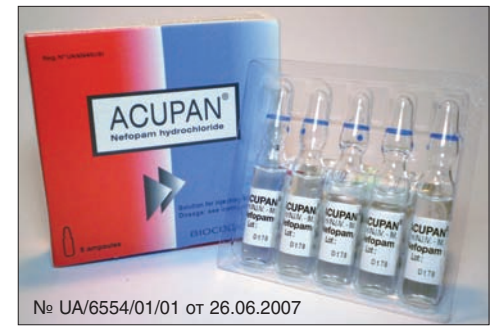


М.С. Эванс, С. Лысаковски, М.Р. Трамер, отделение анестезиологии, Медицинский центр «Университетские клиники Женевы», г. Женева, Швейцария

Нефопам в предотвращении послеоперационной боли: систематический обзор

Нефопам* был разработан еще в начале 1970-х гг. как антидепрессант, также он использовался в качестве миорелаксанта для лечения мышечных спазмов. Вскоре было обнаружено дополнительное обезболивающее свойство препарата, и хотя механизм его анальгетического действия до сих пор полностью не изучен, представляется, что нефопам – это неопиоидный анальгетик центрального действия, ингибирующий обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина.



Нефопам широко применяется во многих странах для лечения острого и хронического болевых синдромов злокачественного и незлокачественного характера, зачастую даже при отсутствии достоверных данных клинических испытаний. В некоторых исследованиях показано, что при использовании в хирургической практике анальгетический эффект нефопама в дозе 20 мг соответствовал таковому 6-12 мг морфина или 50 мг меперидина. Некоторые авторы сообщали о наличии морфинсберегающего эффекта (снижение дозы морфина на 30-50%).

Нефопам обладает хорошим профилем безопасности и переносимости. Описанные побочные эффекты (сонливость, тошнота, рвота, погливость) преимущественно слабо выраженные. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) нефопам не оказывает влияния на функцию тромбоцитов, а в отличие от опиоидов не увеличивает риск угнетения дыхательной функции.

В представленном систематическом обзоре оценивалась выраженность анальгетического действия и побочных эффектов нефопама при профилактике послеоперационной боли.

Оценка исследований

Проанализированы данные 9 рандомизированных клинических исследований, опубликованных в период с 1974 по 2007 год, в которых в общей сложности приняли участие 847 взрослых пациентов: 359 участников получали нефопам, 136 – другой обезболивающий препарат (кетамин, диклофенак, тилидин, пропоксифен или парацетамол) и 352 – плацебо. Пять исследований проводились во Франции, два – в Великобритании, одно – в Бельгии и еще одно – в США**. Размеры групп варьировали от 20 до 102 пациентов. Средняя оценка за качество отчетных данных составила 4 балла (от 1 до 7 баллов). В четырех исследованиях проводилось крупное абдоминальное оперативное вмешательство, в двух – эпизиотомия; по одному исследованию пришлось на такие вмешательства, как артропластика тазобедренных суставов, гинекологические операции, ортопедические операции, удаление зубов. Всем пациентам выполнялась общая анестезия.

В исследованиях изучались различные режимы применения нефопама. В двух исследованиях препарат вводили в виде непрерывной в/в инфузии после в/в инъекции либо в виде однократной в/м инъекции; в одном исследовании нефопам вводили инфузионно после в/м инъекции, в виде однократной в/в инъекции либо однократно per os. Кумулятивные дозы варьировали от 20 до 160 мг при в/в введении, от 45 до 90 мг – при пероральном приеме и от 20 до 100 мг при в/м введении. Период наблюдения составил 60 мин в одном исследовании, 6 или 7 ч в двух исследованиях, 24 ч – в четырех исследованиях и 48 ч – в двух исследованиях.

Данные исследований с активным контролем

В пяти исследованиях были группы с активным контролем. У пациентов после

резекции печени отмечено достоверное снижение потребности в морфине и отмечался более сильный анальгетический эффект при дополнительном приеме нефопама по 20 мг в/в каждые 4 ч по сравнению с дополнительным введением парацетамола по 2 г в/в каждые 6 ч. Необходимость назначения морфина у пациентов, перенесших обширные оперативные вмешательства, была сходной в группах приема нефопама 20 мг в/в и кетамина 10 мг в/в. Анальгетический эффект нефопама в дозе 0,66 мг/кг в/м был сопоставим с таковым тилидина в дозе 1,67 мг/кг в/м после гинекологических или ортопедических вмешательств, а нефопам 45 или 90 мг перорально был более эффективен, чем пропоксифен 65 мг перорально, в снижении болевого синдрома после эпизиотомии.

Побочные эффекты

В двух исследованиях упоминается о случаях развития тахикардии. В одном исследовании под тахикардией понимали ЧСС >100 уд/мин в течение по меньшей мере 5 мин, в другом – ≥120 уд/мин в течение более 30 мин. При сопоставлении данных риск тахикардии был значительно повышен в группе пациентов, принимавших нефопам (ОР 3,12; 95% ДИ 1,11-8,79).

Среди других побочных эффектов отмечены седативное действие, тошнота, рвота, сонливость, сухость во рту, головкружение и снижение внимания, при этом ни один из них достоверно не ассоциировался с приемом нефопама.

Обсуждение

Проведенный обзор позволил сформулировать три основных вывода. Во-первых, применение нефопама у взрослых пациентов в послеоперационном периоде оказывает морфинсберегающий эффект. Во-вторых, нефопам снижает интенсивность боли на протяжении 24 ч. В-третьих, нефопам увеличивает риск возникновения тахикардии и повышенного потоотделения.

Об эффективности нефопама в купировании послеоперационной боли свидетельствует снижение на 30% суммарного потребления морфина на протяжении суток. Тем не менее такой результат должен интерпретироваться с осторожностью, поскольку эти данные были доложены лишь в трех испытаниях с участием 306 пациентов. Морфинсберегающий эффект является показателем эффективности адьювантной анальгетической терапии в послеоперационном периоде. В зависимости от выраженности этого эффекта можно судить о результативности дополнительной терапии различными анальгетиками. Так, морфинсберегающий эффект нефопама оказался более выраженным по сравнению с таковым парацетамола и сопоставим с таковым кетамина или НПВП. С учетом немногочисленности полученных данных и различных схем введения нефопама доказать наличие дозозависимого характера морфинсберегающего эффекта препарата не удалось. Несмотря на то что наличие морфинсберегающего эффекта нефопама

было статистически значимым, не удалось отметить достоверного снижения побочных эффектов, связанных с применением морфина. Это явление наблюдалось и при применении других ненаркотических анальгетиков.

Также отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли в покое на протяжении суток. Как и в случае с морфинсберегающим эффектом, этот результат следует интерпретировать с осторожностью в связи с небольшим числом исследований. Тем не менее полученный результат свидетельствовал о снижении интенсивности болевого синдрома при дополнительном (помимо основной терапии морфином) приеме нефопама с 50 до 40 или с 40 до 30 мм рт.ст. Такая степень снижения болевого синдрома в покое при приеме нефопама может рассматриваться как клинически значимая; при этом обезболивающий эффект препарата был более выраженным по сравнению с таковым парацетамола, а также сходным с таковым кетамина или НПВП. Снижение интенсивности боли при движении, что в этом контексте можно рассматривать как наиболее значимую конечную точку, изучалось лишь в одном исследовании.

Непрямое сравнение в плацебо контролируемых исследованиях показало, что нефопам оказывал более выраженное по сравнению с парацетамолом и сопоставимое с кетамином или НПВП действие. Для проверки этих данных необходимо провести прямое сравнение нефопама с другими анальгетиками. Обезболивающий эффект нефопама был более выраженным, чем таковой парацетамола, аналогичный таковому кетамина или диклофенака и схожий (или даже более выраженный) с действием слабых опиоидов тилидина и пропоксифена.

Нефопам в целом хорошо переносился. В группах нефопама отмечалась большая частота случаев повышенного потоотделения, однако этот побочный эффект можно скорее рассматривать как неудобство, чем действительную медицинскую проблему. На повышенное потоотделение жаловался примерно каждый 13-й больной. Тахикардия также чаще ассоциировалась с приемом нефопама: при приеме этого препарата тахикардия отмечалась примерно у каждого 7-го пациента. Этот побочный эффект может быть нежелательным у пациентов с нарушенной функцией сердца.

Жизнеугрожающие побочные эффекты отмечены при передозировке нефопама. Случайная передозировка произошла у 77-летнего больного, перенесшего спленэктомию. Режим послеоперационного обезболивания заключался в приеме морфина под контролем пациента, инфльтрации раны ропивакаином и парацетамолом, а также непрерывной инфузии нефопама по 100 мг/сут. Через 1 ч после начальной нагрузочной дозы 20 мг уровень нефопама в плазме составлял 73 нг/мл, что соответствовало сообщавшимся ранее данным при аналогичных дозах. После 14 ч непрерывной инфузии концентрация препарата в плазме резко увеличилась до 135 нг/мл. В это время у больного развилось острое неврологическое нарушение с дезориентацией, спутанностью сознания, расширением зрачков,

тахикардией (ЧСС 120 уд/мин) и угнетением дыхания с необходимостью интубации трахеи. Также выявлены острая почечная недостаточность и гипопротеинемия. До сих пор остается неясным, являлся ли прием нефопама причиной развития почечной недостаточности или кумуляция нефопама произошла вследствие почечной недостаточности и гипопротеинемии. Было назначено симптоматическое лечение; исход благоприятный.

Данный систематический обзор имеет определенные ограничения. Поскольку в настоящее время не существует золотого стандарта анальгетиков, с которым можно было бы сравнить действие нефопама, прямое сопоставление данных исследований с активным контролем является некорректным. Вместе с тем данные прямого сравнения могли бы быть использованы для проверки результатов этого обзора. Большинство исследований были небольшими по размеру; только в двух было более 40 пациентов в каждой группе. Небольшие исследования по изучению боли приводят, скорее, данные о случайных исходах. Кроме того, в небольших исследованиях вряд ли можно выявить редкие, но клинически значимые побочные эффекты. Большое разнообразие исходов затрудняет сопоставление данных более чем двух исследований. Например, интенсивность боли оценивали не только по широко известной ВАШ, но и на основании различных числовых и вербальных шкал, что исключало возможность сравнения исследований. Клиническое значение многих исходов остается неясным; например, в одном исследовании пациенты наблюдались в течение 60 мин и интенсивность боли оценивалась каждые несколько минут. Только в одном исследовании оценивали интенсивность боли как в покое, так и при кашле. Адекватное уменьшение динамической боли способствует ранней мобилизации и, следовательно, имеет решающее значение в послеоперационном периоде. Отсутствуют согласованные данные по оптимальной дозировке и режиму введения нефопама. Препарат применялся в/м, в/в и перорально как однократно, так и многократно, а также в виде непрерывной инфузии. Наконец, отсутствовали данные относительно таких групп пациентов, как беременные, люди пожилого возраста и дети.

Представленные данные свидетельствуют об эффективности применения неопиоидного анальгетика нефопама в качестве дополнения к основной терапии морфином у пациентов, перенесших оперативное вмешательство. В дальнейших исследованиях необходимо установить, обладает ли препарат дозозависимым эффектом, и определить оптимальный режим введения и побочные эффекты. Также необходимо проведение исследований по изучению возможности применения препарата у детей.

Статья печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции. British Journal of Anaesthesia 2008; 101 (5): 610-617.

Перевела с англ. Татьяна Канцидайло-Спринган

* В Украине Нефопам зарегистрирован под торговым названием Акупан (Biocodex, Франция).
** В проведенных исследованиях использовался нефопам французского производства.