



# НАЛБУФІН

ефективна опіоїдна аналгезія з кращим профілем безпеки



Аналгетичний потенціал з морфіном 1:1



Швидкий початок дії 2-15 хв.  
Тривалість аналгезії 6-8 год.



Можливість амбулаторного використання.

## У ПОРІВНЯННІ З МОРФІНОМ

- Меншою мірою пригнічує ЦНС та дихальний центр
- Не впливає на гемодинаміку
- Знімає спазм сфінктера Одді
- Не викликає свербіж шкіри
- Попереджує післяопераційну нудоту, блювання
- Не пошкоджує моторику ШКТ
- Не викликає затримку сечі

### ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

- Болітовому синдрому сильної та середньої інтенсивності;
- Як додатковий засіб при проведенні анестезії;
- Для зниження болю в перед- та післяопераційний період;
- Знеболення під час пологів.

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ЗАСТОСУВАННЯ**  
**ФАРМАКОДИНАМІКА:** НАЛБУФІН – опіоїдний аналгетик групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів. Є агоністом kappa-рецепторів і антагоністом mu-рецепторів, порушує мінейронну передачу больових імпульсів на різних рівнях центральної нервової системи (ЦНС), впливаючи на вищі відділи головного мозку. Гальмує умовні рефлeksi, чинить седативну дію, спричиняє дисфорію, міоз. Меншою мірою, ніж морфін, промедол, фентаніл, порушує дихальний центр і впливає на моторику шлунково-кишкового тракту. Не впливає на гемодинаміку.  
Ризик розвитку звикання і опіоїдної залежності при контрольованому застосуванні значно нижчий, ніж для опіоїдних антагоністів. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через кілька хвилин, при внутрішньом'язовому – через 10-15 хв. Максимальний ефект досягається через 30-60 хв, тривалість дії – 3-6 годин.

**СПОСІБ ТА ЗАСТОСУВАННЯ:** Налбуфін призначають для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Дозу необхідно розраховувати відповідно до інтенсивності болю, фізичного стану пацієнта та враховувати взаємодію з іншими одночасно застосовуваними лікарськими засобами. Зазвичай при больовому синдромі вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово від 0,15 до 0,3 мг/кг маси тіла хворого; разову дозу препарату вводять за необхідності кожні 4-6 годин. Максимальна разова доза для дорослих – 0,3 мг/кг маси тіла; максимальна добова доза – 2,4 мг/кг маси тіла. При інфаркті міокарда часто буває достатньо 20 мг препарату, які вводять

повільно у вену, проте може бути необхідним збільшення дози до 30 мг. При відсутності чіткої позитивної динаміки больового синдрому – 20 мг повторно, через 30 хв.

При застосуванні Налбуфін як допоміжного засобу для анестезії необхідні вищі дози, ніж для знеболення. Для премедикації: 100-200 мг/кг маси тіла. При проведенні внутрішньовенного наркозу: для введення в наркоз – 0,3-1 мг/кг за період 10-15 хв, для підтримання наркозу – 250-500 мг/кг внутрішньовенно повільно кожні 30 хв.

При знеболенні під час пологів препарат слід застосовувати у дозі 20 мг внутрішньом'язово. З обережністю призначають препарат хворим літнього віку, при загальному виснаженні, недостатній функції дихання. У такому разі слід розпочинати застосування з мінімально ефективних доз у зв'язку з більш частим виникненням побічних реакцій.

**ДІТЯМ – НЕ ЗАСТОСОВУЮТЬ**  
**ПРОТИПОКАЗАННЯ:** Підвищена чутливість до налбуфін гідрохлориду або до будь-якого з інгредієнтів препарату.

Пригнічення дихання або виражене пригнічення ЦНС, підвищений внутрішньочерепний тиск, травма голови, гостре алкогольне отруєння, алкогольний психоз, порушення функції печінки та нирок.

**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Під час застосування препарату можливе виникнення побічних реакцій. З боку нервової системи: запаморочення, загальна слабкість, головний біль, седация, диплопія, зворотноість, депресія, збудження, плаксивість, ейфорія, ворожність, сонливість, нічні нахи, галюцинації, дзвін у вухах, сплутаність свідомості, дисфорія, парестезії, відчуття нереальності, порушення мовлення, зміна настрою; судороги, ригідність м'язів, тремор, мимовільні м'язові скорочення. З боку серцево-судинної системи: підвищення або зниження артеріального тиску, брадикардія, тахікардія. З боку травної системи: сухість у роті, коліки, запор, диспепсія, гіркий присмак, анорексія; симптоми подразнення шлунково-кишкового тракту; спазм м'язів шлунка, при запальних захворюваннях кишечника – паралітична кишка непрохідність і токсичний мегаколон (запор, метеоризм, нудота, гастралгія, блювання).

З боку дихальної системи: пригнічення дихання, зменшення хвилинного об'єму дихання, диспноє, астматичні напади. З боку шкіри: підвищена вологість шкіри, свербіж, нропів'яння, відчуття жару; інтеричність склер та новтушність шкіри; зміни у місці введення, у тому числі болючість.

Алергічні реакції: шок, респіраторний дистрес-синдром, набряк Квінке, набряк обличчя, чхання, бронхоспазм, набряк легень, шкірні висипи, підвищене потовиділення.

Інші: припливи, затуманення зору; зменшення діурезу, часті позиви до сечовипускання, спазм сечовивідних шляхів; гепатотоксичність (темна сеча, білий кал); медикаментозна залежність, синдром відміни (спастичний біль у животі, нудота, блювання, ринорея, слюзотеча, слабкість, відчуття тривожності, підвищення температури тіла).

**КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом. Виробник ТОВ «Юрія-Фарм».

**МІСЦЕЗНАХОДНЕННЯ ВИРОБНИКА:** Уфайна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовацького, 108. Тел. (044) 281-01-01.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією про використання. РП UA/14429/01/01

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Lee S-K, et al., Anesth Analg. 1997;5 810-5; 2. Gunion M.W, et al. Acute Pain 2004; 6: 29-39;
3. A Comparison of Nalbuphine with Morphine for Analgesic Effects and Safety: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Zheng Zeng1, Jianhua Lu1, Chang Shu, Yuanli Chen, Tong Guo, Qing-ping Wu, Shang-long Yao & Ping Yin. Scientific Reports | 5:10927 | DOI: 10.1038/srep10927
4. Acute Pain Management: Scientific Evidence
5. Ю.Ю. Нобеляцкий. "Современные аспекты использования смешанного агониста-антагониста опіоидных рецепторов налбуфина в клинической практике".
6. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Налбуфін.



# Сравнение обезболивающего эффекта и безопасности налбуфина и морфина: результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований

Хотя морфин и является стандартным и широко используемым опиоидным анальгетиком, некоторые его побочные эффекты очень плохо переносятся пациентами, что заставляет врачей искать альтернативу – не менее эффективную, но более безопасную. В отношении профиля безопасности и переносимости налбуфин имеет определенные преимущества перед морфином.

Опиоиды, и в частности морфин, широко применяются в качестве анальгетиков в периоперационном периоде. При надлежащем использовании морфина примерно у 80% пациентов достигается адекватное купирование боли (A.R. Jadad, G.P. Browman, 1995). Однако многие пациенты могут нуждаться в переходе на альтернативный опиоид из-за непереносимых побочных эффектов морфина (тошнота и рвота, угнетение дыхания, седация, дисфория, галлюцинации, зуд, запор, задержка мочи, сухость во рту, потливость и др.).

Налбуфин, будучи агонистом-антагонистом опиоидных рецепторов фенантренового ряда, создан с целью обеспечить сопоставимую с чистыми агонистами анальгезию, но без характерных для них побочных эффектов. Он является антагонистом  $\mu$ - и агонистом  $\kappa$ -рецепторов, в то время как морфин – агонистом  $\mu$ -рецепторов.

## Справка 3У

Опиоидные рецепторы – разновидность рецепторов нервной системы, основная функция которых в организме состоит в регулировании болевых ощущений. В настоящее время различают четыре основные группы опиоидных рецепторов:  $\mu$ - (мю),  $\delta$ - (дельта),  $\kappa$ - (каппа) и ноцицептивные (ORL1) рецепторы. Они связываются как с эндогенными (вырабатываемыми в организме), так и с экзогенными (поступающими извне) опиоидными лигандами. Опиатные рецепторы широко представлены в головном и спинном мозге, а также в желудочно-кишечном тракте и других органах. И  $\mu$ - и  $\kappa$ -рецепторы отвечают за анальгезию, однако только  $\mu$ -рецепторы – за эйфорию, развитие физической зависимости, угнетение дыхания, ослабление перистальтики желудочно-кишечного тракта, что и обуславливает преимущества налбуфина в переносимости.

Безопасность и эффективность налбуфина были продемонстрированы при широком спектре патологических состояний, включая ожоги, политравму, повреждения опорно-двигательного аппарата, гинекологическую и интраабдоминальную патологию и др. (J.K. Stene et al., 1988; J.A. Chambers, H.R. Guly, 1994, и др.). Чтобы сравнить эффективность и безопасность налбуфина с морфином, Z. Zeng и соавт. (2015) провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

## Результаты метаанализа

В метаанализ были включены 15 РКИ с участием 820 пациентов. Сравнение анальгезирующего действия налбуфина и морфина проводилось на основании результатов 10 исследований (n=618), поскольку в 4 исследованиях не сообщалось о частоте купирования боли при применении налбуфина и морфина, а исследование Etches и соавт. включало совсем небольшую выборку (15 пациентов). Также было проведено сравнение налбуфина с морфином относительно безопасности. 6 исследований сообщали о частоте зуда, 12 – тошноты, 10 – рвоты и 3 – угнетения дыхания.

**Обезболивание.** Объединенный анализ не показал достоверной разницы в отношении достижения адекватного анальгетического эффекта при использовании налбуфина и морфина (относительный риск (ОР) 1,01 с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0,91-1,11; p=0,90). Отмечена незначительная неоднородность включенных в анализ исследований ( $I^2=40\%$ ; p=0,09). Риск систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов исследований, был незначительным (тест Беггса: p=1,000; тест Эггера: p=0,639).

Альтернативный байесовский метод проведения метаанализа показал сопоставимый относительный риск купирования боли при сравнении налбуфина и морфина (ОР 1,102 с 95% ДИ 0,6697-1,627). Таким образом, полученные результаты можно считать высоко достоверными.

**Побочные эффекты.** Риск развития нежелательных явлений был значительно ниже при применении налбуфина по сравнению с морфином (рис.), в том числе тошноты (ОР 0,78 с 95% ДИ, 0,602-0,997; p=0,048), рвоты (ОР 0,65 с 95% ДИ 0,50-0,85; p=0,001), зуда (ОР 0,17 с 95% ДИ 0,09-0,34; p<0,0001)

и угнетения дыхания (ОР 0,27 с 95% ДИ 0,12-0,57; p=0,001). Неоднородность исследований не была достоверной (для зуда:  $I^2=25\%$ , p=0,63; тошноты:  $I^2=32\%$ , p=0,14; рвоты:  $I^2=0,0\%$ , p=0,63; угнетения дыхания:  $I^2=2\%$ , p=0,36). В целом частота тошноты, рвоты, зуда и угнетения дыхания составляли для налбуфина 0,199, 0,16, 0,047 и 0,075, а для морфина – 0,307, 0,284, 0,206 и 0,197 случая на 1 пациента соответственно.

## Обсуждение

Этот метаанализ предоставил веские доказательства в пользу преимуществ налбуфина перед морфином в отношении безопасности и переносимости при их сопоставимой анальгетической эффективности. Следует отметить достаточно высокое качество исследований, включенных в анализ эффективности обезболевания: ни одно из них не было низкого качества. Все исследования использовали рандомизированный контролируемый дизайн, который обеспечил достоверность полученных данных.

Сегодня известно, что зуд является наиболее частым побочным эффектом, ассоциируемым со спинальной анестезией морфином, что ограничивает использование этого

препарата. Данный побочный эффект часто трудно поддается коррекции. Somrat и соавт. сообщают, что морфин-индуцированный зуд возникал в среднем у 20,6% пациенток после кесарева сечения. В двух других исследованиях, в которых препарат вводился интратекально, частота этого побочного эффекта достигала 38%. В то же время сообщается, что применение налбуфина приводит к уменьшению выраженности зуда, вызванного применением морфина при эпидуральной анестезии.

Такие побочные эффекты, как зуд, тошнота, рвота и задержка мочеиспускания, являются широко распространенными и вызывают значительный дискомфорт у пациентов, но все же наиболее серьезная проблема при использовании морфина – это угнетение дыхания. В исследовании Вахтег и соавт. сообщается, что налбуфин может использоваться у пациентов после торакотомии, получавших морфин эпидурально, для предотвращения угнетения дыхания, при этом не вызывая других серьезных побочных эффектов или стимуляции сердечно-сосудистой системы.

В данном метаанализе при сравнении налбуфина с морфином относительный риск развития зуда и угнетения дыхания составил 0,17 и 0,27 соответственно, что указывает на значительные отличия. Кроме того, анализ выявил преимущества налбуфина в отношении снижения частоты тошноты и рвоты. И наконец, в двух исследованиях, в которых оценивали частоту седации, этот показатель составил 0,114 случая для налбуфина и 0,228 – для морфина.

Таким образом, метаанализ 15 РКИ показал, что анальгетическая эффективность налбуфина сопоставима с таковой у морфина, однако налбуфин характеризуется более благоприятным профилем безопасности, прежде всего в отношении таких побочных эффектов, как зуд и угнетение дыхания.

## Справка 3У

Помимо более низкой частоты угнетения дыхания, тошноты, рвоты, зуда по сравнению с морфином, промедолом, фентанилом, налбуфин характеризуется также значительно меньшим риском развития привыкания и опиоидной зависимости при контролируемом применении, чем опиоидные агонисты. Также налбуфин не влияет на гемодинамику.

При внутривенном введении его эффект развивается через 2-3 мин, при внутримышечном – через 10-15 мин, то есть немного быстрее, чем при применении морфина. Максимальный эффект достигается через 30-60 мин, продолжительность действия составляет 3-6 часов. Налбуфин не требует строгой учетности (отпускается по обычному рецепту в отличие от других опиоидных анальгетиков) и может успешно применяться в амбулаторных условиях.

На украинском фармацевтическом рынке представлен отечественный и доступный широкому кругу пациентов препарат Налбуфин, который производит фармацевтическая корпорация «Юрия-Фарм».

Подготовила Наталья Мищенко

По материалам Z. Zeng et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2015 Jun 3;5:10927.

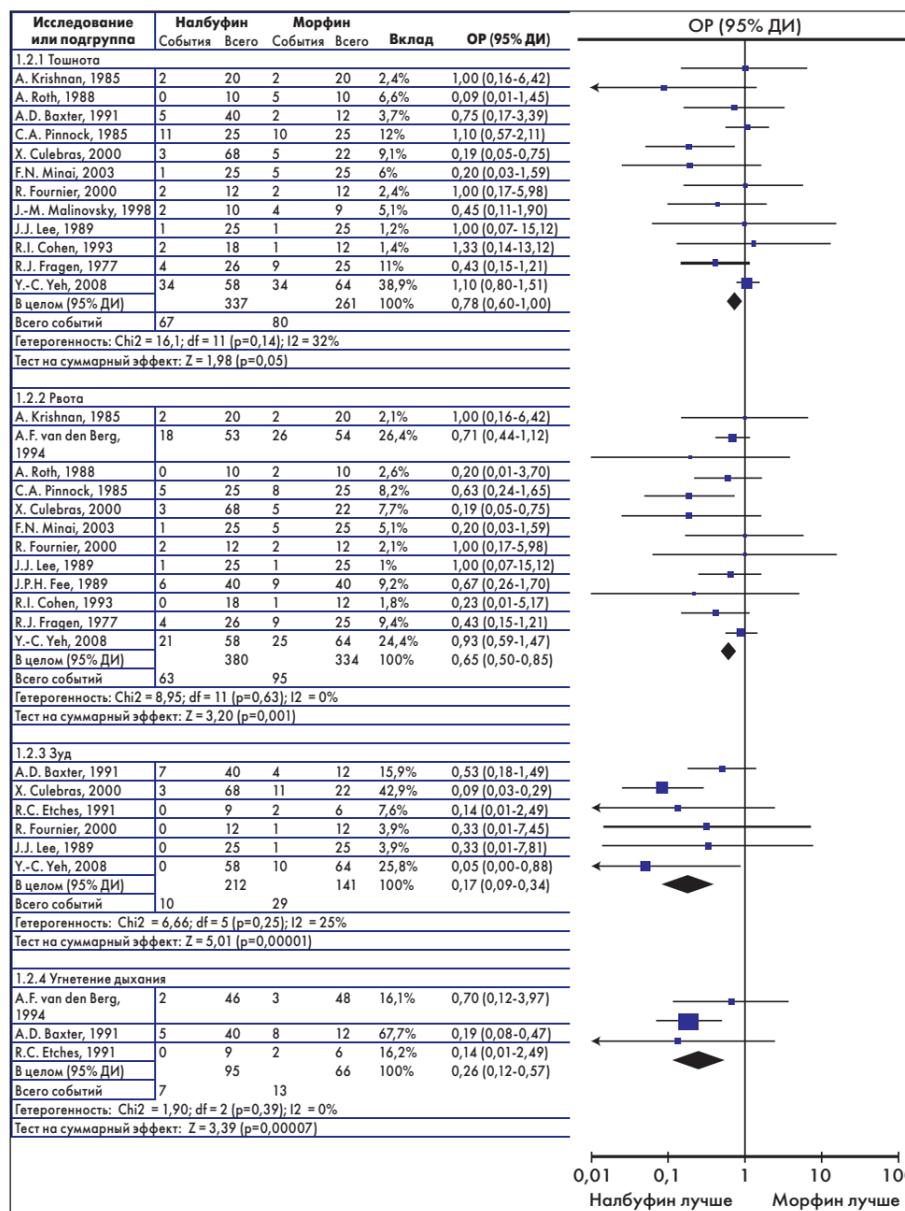


Рис. Диаграмма, представляющая результаты метаанализа относительно частоты тошноты, рвоты, зуда и угнетения дыхания при применении налбуфина и морфина