

УДК 616.366-089:616.8-009.614:615.21

DOI: 10.22141/2224-0586.5.92.2018.143234

Бондар М.В., Пилипенко М.М., Арешніков Д.Б., Мельник В.М., Ващук Ф.С.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Маловідомі риси давно відомого препарату: в центрі уваги — Нефопам

Резюме. У статті наведені дані, що розширюють знання про механізми розвитку синдрому периферичної й центральної сенситизації, а також про механізм розвитку м'язового тремтіння. На основі їх детального аналізу вказані провідні механізми дії препарату Нефопам для запобігання вищезгаданим синдромам і їх лікування. Визначене місце Нефопаму в програмах післяопераційного знеболювання як засобу для запобігання й подолання розвитку гострої толерантності до опіоїдів. Наведені результати власного досвіду застосування цього препарату у відділеннях інтенсивної терапії м. Києва.

Ключові слова: периферична сенситизація; центральна сенситизація; гіпералгезія; гостра толерантність до опіоїдів; післяопераційне знеболювання; м'язове тремтіння; гикавка; Нефопам

Механізм дії Нефопаму

Нефопам був розроблений на початку 1970-х років як антидепресант, що також використовувався як міорелаксант для лікування спазмів м'язів. Пізніше було виявлено, що Нефопам має й аналгетичну активність. Вважається, що Нефопам належить до ненаркотичних аналгетиків центральної дії. Він пригнічує (інгібує) зворотне захоплення серотоніну, норадреналіну й дофаміну в гальмівних низхідних бульбоспинальних антиноцицептивних шляхах. Ці шляхи (тракти) беруть свій початок від нейронів ядер шва, ретикулярного гігантоклітинного ядра, центральної сірої речовини стовбура головного мозку. Отже, Нефопам призводить до формування стану аналгезії за рахунок модуляції больової імпульсації на рівні спинного мозку. Крім цього, цей препарат запобігає розвитку центральної сенситизації шляхом блокади NMDA-рецепторів нейронів задніх рогів спинного мозку. Додатково він чинить слабку центральну холінолітичну, антигістамінну й симпатоміметичну дію. У зв'язку з цим Нефопам діє спазмолітично на гладеньку мускулатуру жовчовідних і сечовивідних шляхів [13].

Нефопам широко застосовується в багатьох країнах світу для лікування гострого й хронічного больових синдромів зловиясної й незловиясної етіології, запобігання м'язовому тремтінню та його терапії, лікування гикавки нейрогенного походження, післяопераційного знеболювання.

Обґрунтування застосування Нефопаму для знеболювання та результати міжнародних досліджень

На сьогодні недостатню ефективність післяопераційного знеболювання пов'язують з проблемою післяопераційної гіпералгезії, що може бути індукована застосуванням під час операції опіоїдних аналгетиків короткої дії на фоні інгаляційної анестезії з розвитком гострої толерантності до опіоїдів (ГТО). ГТО проявляється підвищенням інтенсивності післяопераційного болю, збільшенням потреби в опіоїдах і гіпералгезією. Формування феномену ГТО прямо залежить від величини інтраопераційної дози опіоїдів. Наприклад, інтраопераційна інфузія реміфентанілу з цільовою концентрацією 8 нг/мл супроводжується скороченням часу до першої вимоги аналгетика після операції на черевній порожнині до 10 хвилин порівняно з пацієнтами, які отримували інфузію реміфентанілу із розрахунку 3 нг/мл, у яких тривалість цього періоду становила 37 хвилин. Більші дози реміфентанілу не тільки прискорювали розвиток післяопераційного больового синдрому, а й підвищували необхідні для післяопераційного знеболювання дози морфіну. У той же час у пацієнтів, які отримували низькі дози реміфентанілу і 20 мг Нефопаму в/в за 30 хвилин до закінчення операції, гостра толерантність до опіоїдів взагалі не розвивалась [13].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Бондар М.В., Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: M. Bondar, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

В іншому дослідженні була виявлена чітка кореляція тривалості інфузії опіоїдних анагетиків і вираженості толерантності до морфіну [8]. Стимуляція мю-опіоїдних рецепторів є тригером активації NMDA-рецепторів, які, у свою чергу, запускають механізм формування центральної сенситизації (вторинної гіпералгезії). На сьогодні у реалізації механізмів сенситизації ноцицептивних нейронів дорзальних рогів спинного мозку велика роль відводиться збуджуючим амінокислотам і нейропептидам. Імуногістохімічними методами було встановлено, що синаптичні терміналі багатьох тонких високотривалості аферентів містять як медіатори глутамат, аспартат і ряд нейропептидів, таких як субстанція Р, нейрокінін А, кальцитонін-ген-споріднений пептид і багато інших, що вивільняються з пресинаптичних терміналей під дією ноцицептивних імпульсів. Вивільнення глутамату з пресинаптичних терміналей відбувається при будь-якій ноцицептивній імпульсації. Вважають, що фізіологічні больові реакції при вивільненні глутамату реалізуються через глутаматні AMPA-рецептори, на той час як глутаматні NMDA-рецептори забезпечують тривалу, у тому числі й патологічну, гіперактивність ноцицептивних нейронів. Отже, індуковане ноцицептивною стимуляцією вивільнення глутамату й нейропептидів із центральних терміналей С-аферентів викликає стійкі зміни збудливості ноцицептивних нейронів, посилення їх спонтанної активності, збільшення тривалості післярозрядів і розширення рецептивних ділянок. Це явище отримало назву центральної сенситизації нейронів більпровідних шляхів. Необхідно підкреслити, що сенситизація ноцицептивних нейронів, що виникла в результаті пошкодження тканин, може зберігатися упродовж декількох годин або днів після припинення надходження ноцицептивних імпульсів із периферії. Іншими словами, якщо вже відбулася гіперактивація нейронів, то вона не потребує додаткового підкріплення з місця пошкодження. Крім сенситизації ноцицептивних нейронів заднього рогу спинного мозку, пошкодження тканин викликає також підвищення збудливості й реактивності ноцицептивних нейронів і в розташованих вище центрах, включаючи ядра таламусу й соматосенсорну кору великих півкуль головного мозку. Отже, периферичне пошкодження запускає цілий каскад патофізіологічних і регуляторних процесів, що охоплюють всю ноцицептивну систему — від тканинних рецепторів до коркових нейронів. Механізми розвитку толерантності до опіоїдів включають підвищене вивільнення глутамату з пресинаптичних терміналей, на фоні чого знижується анагетичний ефект опіоїдів. Опіоїди короткої дії (наприклад, реміфентаніл) можуть чинити пряму активуючу дію на NMDA-рецептори. Профілактика розвитку гострої толерантності до опіоїдів передбачає призначення паралельно до опіоїдів таких препаратів, які запобігають активації NMDA-рецепторів.

Відомо, що кетамін, який має властивості антагоніста NMDA-рецепторів, запобігає формуванню толерантності до морфіну. Додавання до в/в ана-

гезії морфіном 10 мг кетаміну або 20 мг Нефопаму однаково потенціювало анагетичний ефект, що супроводжувалось однаковим 40% морфінзберігаючим ефектом [9]. Існує думка, що Нефопам може не тільки пригнічувати зворотне захоплення моноамінів, але й модулювати глутамінергічну нейротрансмісію. За рахунок цього він здатний знижувати післяопераційну підвищену потребу в опіоїдах [15]. У формуванні гострої толерантності до опіоїдів бере участь не тільки NMDA-рецепторна система, а й моноамінергічні низхідні гальмівні шляхи [10]. Нефопам має як анти-NMDA-властивості, так і здатність впливати на моноамінергічні механізми [7]. В експериментальних дослідженнях був підтверджений синергізм комбінації морфіну й Нефопаму в післяопераційному періоді [6].

Було показано, що раннє призначення Нефопаму в періопераційному періоді значно підвищує якість післяопераційного знеболювання [3, 11]. Було встановлено, що післяопераційне застосування Нефопаму в/м або в/в у дозі 80 мг/добу дозволяє на 22–33 % знизити дозу морфіну для післяопераційного знеболювання [14]. Низька інтенсивність болю в перші години після операції тотального ендпротезування кульшового суглоба підкреслює доцільність інтраопераційного введення першої дози Нефопаму перед накладенням швів на шкіру [3].

Серйозну проблему становить лікування інтенсивного післяопераційного болю в пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності. Необхідно пам'ятати, що застосування нестероїдних протизапальних препаратів протипоказане в даній категорії пацієнтів. У разі застосування інших анагетиків необхідне зниження добових доз. У даному контексті Нефопам не є винятком. Незважаючи на те, що препарат метаболізується в печінці, термінальна стадія хронічної ниркової недостатності негативно впливає на його кліренс. Тому в пацієнтів із цією патологією рекомендують знижувати дозу Нефопаму на 50 % (наприклад, по 10 мг кожні 6 годин) [12].

Аудит стану післяопераційного знеболювання в 76 хірургічних центрах Франції показав, що неопіоїдні анагетики для післяопераційного знеболювання частіше використовують у Франції (95,5 %), ніж в інших європейських країнах (64–72 %). Нефопам є третім за частотою використання неопіоїдним анагетиком (21,4 %) після кетопрофену (48,5 %) і парцетамолу (90,3 %) [5].

У систематизованому огляді автори спробували кількісно оцінити анагетичний потенціал Нефопаму, а також профіль його безпеки. Був здійснений пошук відповідних публікацій у базах даних MEDLINE, EMBASE, Кокранівській бібліотеці за період із 1974 по 2007 роки. Вимогам доказової медицини відповідали 9 досліджень (847 пацієнтів). Добова доза Нефопаму варіювала від 20 до 160 мг. На фоні призначення Нефопаму добова доза морфіну знижувалась в середньому на 30 %, а середня інтенсивність болю — на 11,5 бала за 100-бальною візуально-аналоговою шкалою. Автори огляду роблять висновок, що Нефопам характеризується

доброю переносимістю. Основні побічні ефекти Нефопаму включали підвищену пітливість (у кожного 13-го пацієнта) і тахікардію (у кожного 7-го пацієнта). Наведені дані свідчать про ефективність застосування Нефопаму як доповнення до основної терапії морфіном у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання [4].

Досвід застосування Нефопаму для знеболювання й запобігання післяопераційному м'язовому тремтінню

Досвід застосування Нефопаму в анестезіологічних клініках м. Києва становить застосування його в понад 5 тисяч хворих протягом останніх восьми років. У цих хворих Нефопам використовувався як аналгетичний компонент премедикації, а також з метою запобігання розвитку центральної сенситизації й післяопераційного м'язового тремтіння в дозі 20 мг в/м. Препарат вводили за 40 хвилин до початку оперативного втручання з приводу гострого холециститу, гострої кишкової непрохідності, вентральної грижі, гострого апендициту, раку сигмоподібної кишки, фіброміоми матки у хворих, оперованих під спінальною анестезією бупівакаїном. Для запобігання післяопераційному м'язовому тремтінню та його лікування Нефопам застосовували в дозі 20 мг в/м, або в/в повільно при розведенні в 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду (протягом 30 секунд), або в/в краплинно при розведенні в 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду за 20 хвилин до закінчення оперативного втручання. За цим показанням препарат призначали хворим, оперованим із приводу гострого калькульозного холециститу, переломів кісток, доброякісних пухлин матки і придатків, гострого апендициту, хірургічної патології лор-органів, злоякісних новоутворень товстої кишки, пухлин сечового міхура, новоутворень вилочкової залози, оперованих в умовах загальної багатокомпонентної анестезії з тотальною міоплегією й штучною вентиляцією легенів. З метою знеболювання в ранньому післяопераційному періоді у хворих після оперативних втручань з приводу пухлин органів черевної порожнини його призначали в дозі 20 мг в/м 3 рази на добу [1].

У випадках використання Нефопаму для післяопераційного знеболювання в онкологічних хворих добрий аналгетичний ефект спостерігався в 50 % і задовільний — у 30 % пацієнтів. Приблизно у 20 % пацієнтів аналгетичний ефект Нефопаму виявився недостатнім, тому виникала необхідність у додатковому застосуванні наркотичних аналгетиків. Тривалість аналгетичної дії після першого введення 20 мг Нефопаму становила від 3 до 6 годин. Після повторного введення препарату в усіх хворих спостерігався більш тривалий аналгетичний ефект — до 8 годин. У випадках поєднання Нефопаму й наркотичних аналгетиків аналгетична і седативна дія наркотичних препаратів посилювалась і продовжувалась. Це може свідчити про сумачію ефектів Нефопаму й наркотичних аналгетиків за рахунок впливу на різні структури антиноцицептивної системи [2]. Побічні ефекти у

вигляді сухості в роті зареєстровані в усіх пацієнтів, у двох пацієнтів мала місце нечіткість зору. Ці побічні ефекти виникали через 20–30 хвилин після в/м введення препарату і зникали самостійно через 1,5–2 години. Добра переносимість препарату зареєстрована у 83,3 % випадків, задовільна — в 16,7 %, а випадків незадовільної переносимості не виявлено.

Застосування Нефопаму в програмах премедикації в/м і в кінці оперативного втручання в/м і в/в з метою запобігання виникненню післяопераційного м'язового тремтіння супроводжувалось позитивним результатом у 100 % випадків. У разі в/в введення Нефопаму з метою ліквідації післяопераційного м'язового тремтіння у 18 % пацієнтів повний лікувальний ефект отриманий через 30 секунд після закінчення введення препарату, у 29 % хворих — протягом першої хвилини, у 51 % хворих — протягом двох хвилин і в 1 % хворих — протягом трьох хвилин. Було помічено, що у випадках в/в введення Нефопаму в дозі 20 мг для усунення перших ознак м'язового тремтіння в більшій частині пацієнтів виникали нудота й блювання, навіть у разі дуже повільного (протягом 3–5 хвилин) введення. Тому практикуючі анестезіологи вважають доцільним для запобігання виникненню післяопераційного м'язового тремтіння вводити Нефопам у дозі 20 мг в/м безпосередньо перед індукцією в наркоз або відразу після інтубації трахеї. Така методика застосування Нефопаму виявилась не менш ефективною для профілактики виникнення післяопераційного м'язового тремтіння, не супроводжувалась блюванням, покращувала перебіг загальної анестезії, деякою мірою знижувала потребу в гіпнотиках і наркотичних аналгетиках за рахунок власної аналгетичної активності Нефопаму. У 18 % хворих в/в введення Нефопаму в дозі 20 мг супроводжувалось збільшенням частоти серцевих скорочень на 10 %, а у 12 % хворих — на 20 % від вихідного рівня. Суттєвих коливань артеріального тиску не відмічали. Використання Нефопаму для усунення післяопераційного м'язового тремтіння супроводжувалось аналгетичним ефектом, тривалість якого продовжувалась на ранній післяопераційний період. Це проявлялось продовженням більше ніж у 3,5 рази періоду до першої ін'єкції морфіну в післяопераційному періоді й зменшенням в 2 рази дози морфіну, необхідної для повноцінного знеболювання протягом першої доби післяопераційного періоду.

Премедикація Нефопамом у дозі 20 мг в/м перед проведенням високої спінальної анестезії забезпечувала психоемоційний комфорт у пацієнтів під час досить тривалих оперативних втручань. На фоні застосування Нефопаму для премедикації жодного разу не спостерігалось післяопераційне м'язове тремтіння.

Висновки

1. Нефопам, уведений перед оперативним втручанням, запобігає розвитку центральної сенситизації нейронів більпровідних шляхів.
2. Введення Нефопаму в/в за 20–30 хвилин до закінчення операції запобігає розвитку в ранньому післяопераційному періоді гострої толерантності до

опіоїдів за рахунок пригнічення NMDA-рецепторів мембран нейронів білпривідних шляхів і активації моноамінергічних низхідних гальмівних шляхів. Його застосування дозволяє на 30–40 % зменшити дози наркотичних анагетиків у ранньому післяопераційному періоді.

3. Застосування Нефопаму в дозі 20 мг в/м безпосередньо перед індукцією в наркоз або відразу після інтубації трахеї ефективно для профілактики виникнення м'язового тремтіння.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бондар М.В., Бишовець С.М., Ложкін В.В., Міщенко Д.Л. Досвід застосування нефопаму в клініках м. Києва // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можасєва. — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 41–44.
2. Егоров И.В., Кабан А.П. Применение препарата нефопам у онкологических больных в ранний послеоперационный период // Doctor. — 2004. — № 3. — С. 72.
3. DuManoir B., Aubrun F., Langlois M. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery // Br. J. Anaesth. — 2003. — Vol. 91. — P. 836–841.
4. Evans M., Lysakovski C., Tramer M. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review // Br. J. Anaesth. — 2008. — Vol. 101. — P. 610–617.
5. Fletcher D., Fermanian C., Mardaye A., Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges // Pain. — 2008. — Vol. 137. — P. 441–451.
6. Girard P., Pansart Y., Gillardin J.M. Nefopam potentiates morphine antinociception in allodynia and hyperalgesia in

the rat // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2004. — Vol. 77. — P. 695–703.

7. Grey A., Nevinson M., Sewell R. The involvement of opioidergic and noradrenergic mechanisms in nefopam antinociception // Eur. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 365. — P. 149–157.

8. Ho S., Wang J., Huang J. The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia: concentration-dependent or time-dependent // Anaesth. Analg. — 2002. — Vol. 95. — P. 948–951.

9. Kapfer B., Alfonsi P., Guignard B. Nefopam and ketamin comparably enhance postoperative analgesia // Anaesth. Analg. — 2005. — Vol. 100. — P. 169–174.

10. Koppert W., Sittl R., Scheuber K. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans // Anesthesiology. — 2003. — Vol. 99. — P. 152–159.

11. Mimoz O., Incagnoli P., Josse C. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. paracetamol following hepatic resection // Anaesthesia. — 2001. — Vol. 56. — P. 520–525.

12. Mimoz O., Chauvet S., Gregoire N. Nefopam pharmacokinetics in patients with end-stage renal disease // Anaesth. Analg. — 2010. — Vol. 111. — P. 1146–1153.

13. Tirault M., Derrode N., Clevenot D. et al. The effect of Nefopam on Morphine Overconsumption Induced by Large-Dose Remifentanyl During Propofol Anesthesia for Major Abdominal Surgery // Anest. Analg. — 2006. — № 102. — P. 110–117.

14. Tramoni G., Viale J., Cazals C. Morphine-sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy // Eur. J. Anaesthesiol. — 2003. — Vol. 20. — P. 984–992.

15. Verleye M., Andre N., Heulard I., Gillardin J. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents // Brain Res. — 2004. — Vol. 1013. — P. 249–255.

Отримано 31.05.2018 ■

Бондарь М.В., Пилипенко М.Н., Арешников Д.Б., Мельник В.М., Ващук Ф.С.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Малоизвестные черты давно известного препарата: в центре внимания — Нефопам

Резюме. В статье представлены сведения, которые расширяют знания о механизмах развития синдрома периферической и центральной сенситизации, а также о механизме развития послеоперационной мышечной дрожи. На основании детального их анализа указаны ведущие механизмы действия препарата Нефопам для предупреждения и лечения вышеупомянутых синдромов. Определено место Нефопам в программах послеоперационного

обезболивания как средства предупреждения и лечения острой толерантности к опиоидам. Приведены результаты собственного опыта применения этого препарата в отделениях интенсивной терапии г. Киева.

Ключевые слова: периферическая сенситизация; центральная сенситизация; гипералгезия; острая толерантность к опиоидам; послеоперационное обезболивание; мышечная дрожь; икота; Нефопам

M.V. Bondar, M.M. Pylypenko, D.B. Areshnikov, V.M. Melnik, F.S. Vashchuk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Little-known features of long-familiar drug: spotlight on Nefopam

Abstract. The article presents information that enhances the knowledge of the mechanisms of the syndrome of peripheral and central sensitization, as well as the mechanism of development of postoperative shivering. By the results of their detailed analysis key mechanisms of Nefopam effectiveness for the prevention and treatment of the syndromes mentioned above. The article presents the data on Nefopam role in post-

operative pain management programs as a means of prevention and treatment of acute tolerance to opioids. The authors describe the results of own experience of using this drug in the intensive care units in Kyiv.

Keywords: peripheral sensitization; central sensitization; hyperalgesia; acute tolerance to opioids; postoperative analgesia; postoperative shivering; hiccups; Nefopam