

Роль и место нефопама (акупана®) в схемах мультимодальной послеоперационной анальгезии (обзор литературы)

А. М. Овечкин

Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Role and place of nefopam (acupan®) in multimodal postoperative analgesia. (Literature review)

A. M. Ovechkin

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Концепция мультимодальной анальгезии, т. е. одновременного назначения нескольких препаратов с различными механизмами действия, была разработана с целью достижения максимального анальгетического эффекта с одновременным снижением частоты и выраженности побочных эффектов. Традиционно используемые в послеоперационном обезболивании анальгетики (опиоиды, НПВС, парацетамол), как известно, характеризуются рядом побочных эффектов, среди которых тошнота и рвота, угнетение тромбоцитарного звена гемостаза, потенциальный риск почечной недостаточности и т. п. У пациентов, имеющих сопутствующую патологию, ограничивающую возможность назначения вышеуказанных препаратов, может быть целесообразным использование нового для отечественной медицины неопиоидного анальгетика нефопама (акупан®, Биокодекс, Франция).

Нефопам был разработан в начале 1970-х как антидепрессант и препарат для лечения спастичности. Вскоре были выявлены его анальгетические свойства, механизм которых объяснили подавлением обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, что позволило классифицировать нефопам как неопиоидный анальгетик центрального действия.

Нефопам является циклическим аналогом дифенгидрамина (антигистаминного препарата), также по химической структуре он близок к орфенадрину (м-холинолитик). Период полувыведения препарата составляет 3–5 ч, пиковая плазменная концентрация достигается через 15–20 мин после болюсного введения и через 30 мин

после начала непрерывной инфузии. Связывание с белками составляет 75%. Нефопам подвергается экстенсивной биотрансформации в печени, < 5% препарата выводится в неизменном виде с мочой. Описаны 7 метаболитов нефопама, 93% которых выводится через почки. Единственным активным метаболитом считается десметилнефопам.

Механизмы действия нефопама

Нефопам представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров и, как уже упоминалось, является центральным анальгетиком, при этом он обладает как спинальными, так и супраспинальными механизмами действия. Он подавляет обратный синапсомальный захват серотонина, дофамина и норадреналина, усиливая, таким образом, нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Нефопам также модулирует глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов (Fernandez-Sanchez M. et al., 2001; Verleye M. et al., 2004). Стандартная доза для внутривенного введения составляет 20 мг.

Интересные данные, характеризующие механизмы действия нефопама, были получены при оценке его влияния на ноцицептивный флексорный рефлекс (R_{III}) у здоровых добровольцев (Guirimand F. et al., 1999). Рефлекс R_{III} – это полисинаптический спинальный рефлекс, который может быть легко вызван электрической стимуляцией чувствительного нерва (например,

малоберцового) и зарегистрирован с мышцы сгибателя той же конечности (например, бицепса бедра). Порог и амплитуда R_{III} -ответа напрямую связаны с интенсивностью боли, вызванной электрической стимуляцией.

В вышеуказанном исследовании нефопам значительно подавлял выраженность R_{III} -рефлекса, повышая его порог ($8,5 \pm 0,5$ мА исходный, $11,5 \pm 0,9$ мА через 30, 60 и 90 мин после инъекции 20 мг препарата), а также снижал интенсивность болевых ощущений. Угнетение R_{III} -рефлекса было максимальным через 30 мин после инъекции и сохранялось на протяжении 90 мин.

Полученные данные свидетельствуют о значительном ограничении передачи ноцицептивных сигналов на спинальном уровне, т.е. центральных механизмах действия препарата. Они, очевидно, обусловлены усилением моноаминергической функции за счет подавления обратного захвата (Tresnak-Rustad N., Wood M., 1981; Fuller R., Snoddy H., 1993). Вероятно, в механизмы действия нефопам вовлечены и нисходящие серотонинергические пути, поскольку выраженность нефопам-индуцированной антиноцицепции в эксперименте может быть снижена введением симпатолитика резерпина (Hunskaar S. et al., 1987). Антиноцицептивный эффект нефопам также может быть реверсирован введением 6-гидроксидопамина или дезипрамина, что свидетельствует об участии в механизмах его действия дофаминергической системы (Esposito E. et al., 1986).

Результаты данного исследования демонстрируют действие нефопам на спинальном уровне, однако нельзя сбрасывать со счетов и супраспинальный эффект, осуществляемый за счет системы нисходящего тормозного контроля. В эксперименте было установлено, что микроинъекции нефопам в желудочки головного мозга подавляют ответы на ноцицептивную стимуляцию (Fasmer O. et al., 1987).

Выявленный эффект нефопам достаточно удивителен, поскольку ранее аналогичную депрессию R_{III} -рефлекса наблюдали лишь при назначении опиоидных анальгетиков (Willer J., 1985; Guirimand F. et al., 1995). Эпидуральное введение морфина сопровождалось повышением порогов R_{III} -рефлекса, а также снижением ответов, вызванных надпороговой стимуляцией (Willer J. et al., 1985). В экспериментальных исследованиях как интратекальное, так и внутривенное введение морфина подавляло ответы С-волокон на надпороговую стимуляцию.

Авторы установили, что назначение 20 мг нефопам повышает порог R_{III} -рефлекса приблизительно на 4%. По данным J. Willer (1985), подобное увеличение порога наблюдалось после внутривенного введения морфина в дозе 0,2 мг/кг. В двойном слепом контролируемом исследовании назначение нефопам 20 мг через каждые 6 ч пациентам, перенесшим открытые операции на органах верхнего этажа брюшной полости, сопровождалось 30% опиоидсберегающим эффектом (морфин вводился в режиме КПА).

Ранее исследовалось влияние различных неопиоидных анальгетиков на ноцицептивный R_{III} -рефлекс. Была выявлена способность ацетаминофена (0,5–2 г внутривенно) снижать интенсивность болевых ощущений и повышать порог R_{III} -рефлекса на 23–40% (Piguet V. et al., 1998). Однако не изучалось влияние ацетаминофена (проацетамола) на ответы, вызванные надпороговыми стимулами.

Трамадол также способен повышать пороги боли и R_{III} -рефлекса приблизительно на 40% (Desmeules J. et al., 1996). Снижения интенсивности боли и R_{III} -ответов на надпороговую стимуляцию можно достичь введением НПВС, в частности кетопрофена, индометацина (Willer J. et al., 1989). Сравнение эффектов нефопам с данными упомянутых исследований позволяет сделать вывод о более мощном характере его действия, особенно в отношении подавления ответов на надпороговую стимуляцию.

Нефопам и послеоперационное обезболивание

Показано, что раннее назначение нефопам в периоперационном периоде значительно повышает качество послеоперационного обезболивания (Mimoz O. et al., 2001; DuManoir B. et al., 2003).

До 1990 г. большинство исследований оценивало обезболивающее действие препарата при однократном применении внутрь или внутримышечно. В частности, после хирургических вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости внутримышечное введение 80 мг нефопам позволяло снизить потребление морфина в течение 24 ч на 30% без ущерба для обезболивания, при этом препарат хорошо переносился (McLintock T. et al., 1988).

Позднее оценивали эффекты преимущественно внутривенного введения препарата. В частности, в исследовании O. Mimoz et al. (2001) сравнивали внутривенное введение нефопам

и внутривенное введение пропачетамола и плацебо в дополнение к контролируемой пациентом анальгезии морфином в течение 24 ч у пациентов после резекции печени. При применении нефопама наблюдался более выраженный морфинсберегающий эффект и меньшее количество случаев тошноты и рвоты по сравнению с пропачетамолом.

В другом исследовании (Tramoni G. et al., 2003) внутривенная инфузия нефопама 80 мг/сут в течение 48 ч у пациентов, перенесших открытые операции на органах брюшной полости, характеризовалась 33 % морфинсберегающим эффектом (КПА морфином, болюс 1 мг, лок-аут 7 мин). На фоне нефопама суммарная доза морфина составила 39 ± 28 мг, в группе сравнения – 58 ± 28 мг.

В плацебо-контролируемом исследовании V. DuManoir и соавт. (2003) изучали эффективность применения нефопама (20 мг 4 р/сут внутривенно) у пациентов, перенесших операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. При этом первую дозу вводили во время операции, перед наложением швов. После операции все пациенты получали КПА морфином. Количество морфина было достоверно ниже в группе нефопама, в сравнении с теми, кто получал плацебо ($21,2 \pm 15,3$ и $27,3 \pm 19,2$ мг соответственно). В целом, за весь период исследования (24 ч), морфинсберегающий эффект составил 22 %, он был более выражен у пациентов, имевших предоперационный болевой синдром. Низкая интенсивность боли в первые часы после операции подчеркивает целесообразность интраоперационного введения первой дозы нефопама.

Серьезную проблему представляет лечение интенсивной послеоперационной боли у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Следует напомнить, что применение НПВС у данной категории пациентов противопоказано. В отношении прочих анальгетиков требуется снижение суточных доз. Нефопам в данном контексте не является исключением. Несмотря на то что препарат метаболизируется в печени, терминальная стадия ХПН оказывает влияние на его клиренс. В экспериментальных исследованиях было установлено, что ХПН приводит к подавлению синтеза и снижению активности печеночных и тонкокишечных изоэнзимов цитохрома P450 (до 45–50 % от исходной). Значительную негативную роль здесь играет накопление уремических токсинов: мочевины, паратиреоидных гормонов, цитокинов.

В исследовании O. Mimoz и соавт. (2010) пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности имели достоверно сниженный клиренс нефопама (после внутривенного введения 20 мг) в сравнении со здоровыми добровольцами (37 л/ч и 52,9 л/ч соответственно), а также более высокие пиковые концентрации препарата (121 нг/мл и 61 нг/мл). Рекомендовано у пациентов с данной патологией снижать суточную дозу нефопама на 50 % (по 10 мг каждые 6 ч).

Сочетанное применение нефопама и прочих анальгетиков

Побочные эффекты применяющихся для лечения острой боли опиоидных анальгетиков и НПВС являются основанием для широкого использования комбинаций препаратов с различными механизмами действия, что позволяет существенно снизить дозы каждого из анальгетических компонентов.

В экспериментальном исследовании P. Girard и соавт. (2008) изучали эффективность сочетанного применения нефопама и кетопрофена на различных моделях боли. Моделируя висцеральную боль интраперитонеальным введением животным уксусной кислоты, выявили мощное дозозависимое усиление антиноцицептивного эффекта при использовании комбинации нефопам-кетопрофен. Кетопрофен в чистом виде также оказывал определенное позитивное действие, но анальгетические дозы вызывали ulcerогенное влияние. В формалиновом тесте (модель воспалительной боли посредством введения формалина в заднюю лапу крысы) обнаружили выраженный синергизм вышеуказанной комбинации, при этом эффективные дозы препаратов снижались в 2,5 раза. Моделируя тактильную аллодинию (аллодиния – восприятие боли при неболевом раздражении) внутривенным введением каррагенана, установили, что отдельное применение нефопама или кетопрофена лишь в незначительной степени снижало выраженность аллодинии. Сочетанное же их использование в низких дозах оказывало мощный и стойкий антиаллодинический эффект.

В исследовании N. Delage и соавт. (2005) также изучали эффективность комбинированного назначения нефопама с кетопрофеном. У пациентов, перенесших общехирургические, ортопедические и ЛОР-операции средней и низкой травматичности, послеоперационное сочетанное назначение нефопама и кетопрофена позволяло снизить ED₅₀

нефопамом с 28 (17–39) до 1,75 мг, а кетопрофен – с 39 (14–46) до 4,3 мг, что отражало синергистический эффект данной комбинации.

Основным преимуществом комбинирования нефопамом с НПВС является обеспечение анальгетического эффекта с использованием низких (субанальгетических) доз обоих препаратов, что снижает риск ulcerогенного действия НПВС, а также негативного влияния на тромбоцитарное звено гемостаза.

Согласно данным Н. Beloeil и соавт. (2004), ED₅₀ нефопамом при назначении его в моноформе составляет 17,5 мг, при комбинации с 5 мг морфина – 13,5 мг. Исследования комбинированного применения нефопамом с морфином или трамадолом (все препараты центрального действия) не выявили их синергизма, скорее, они характеризовались аддитивным эффектом.

Нефопам и опиоид-индуцированная гипералгезия

В ранее опубликованных обзорах мы неоднократно касались проблемы гипералгезии, индуцированной применением во время операции опиоидных анальгетиков короткого действия, развития острой толерантности к опиоидам (ОТО) и важности включения в схемы послеоперационного обезболивания препаратов с антигипералгезивным действием.

Интересно отметить, что в двух клинических исследованиях была выявлена ОТО после ингаляционной анестезии (Chia Y. et al., 1999; Guignard B. et al., 2000) с использованием опиоидных анальгетиков короткого действия, но данный феномен ни разу не был отмечен после тотальной внутривенной анестезии. ОТО проявляется повышением интенсивности послеоперационной боли, увеличением потребности в опиоидах и гипералгезией. Феномен ОТО является отражением центральной сенситизации. Возбуждающая аминокислота глутамат играет одну из ключевых ролей в механизмах передачи ноцицептивной информации на спинальном уровне. NMDA-рецепторы представляют собой основной тип глутаматовых рецепторов спинного мозга. Механизмы ОТО включают усиленное высвобождение глутамата из пресинаптических терминалей, на фоне которого снижается анальгетический эффект опиоидов. Опиоиды короткого действия могут оказывать прямое активирующее действие на NMDA-рецепторы. Профилактика ОТО подразумевает параллельное опиоидам

назначение препаратов, предотвращающих активацию NMDA-рецепторов.

Известно, что кетамин, обладающий свойствами антагониста NMDA-рецепторов, препятствует формированию толерантности к морфину. Есть ли альтернатива кетамину? В исследовании В. Karfer и соавт. (2005) добавление к внутривенной анальгезии морфином 10 мг кетамина или 20 мг нефопамом в равной степени потенцировало анальгетический эффект. Кроме того, и тот и другой препарат в равной степени характеризовались 40% морфинсберегающим эффектом.

Формирование феномена ОТО находится в прямой зависимости от величины интраоперационной дозы опиоидов. Этот факт подтвержден в ряде работ, в частности в исследовании М. Tirault и соавт. (2006), где было показано, что инфузия ремифентанила по целевой концентрации 8 нг/мл сопровождалась сокращением времени первого требования анальгетика после операций на органах брюшной полости (≈ 10 мин) в сравнении с пациентами, которые получали инфузию из расчета 3 нг/мл (≈ 37 мин). Большие дозы ремифентанила не только ускоряли развитие послеоперационного болевого синдрома, но и повышали требуемые для послеоперационного обезболивания дозы морфина ($\approx 0,28$ мг/кг в первом случае и $\approx 0,16$ мг/кг – во втором). В то же время у тех пациентов, которые получали низкие дозы ремифентанила и 20 мг нефопамом внутривенно за 30 мин до окончания операции, острая толерантность к опиоидам вообще не развивалась.

В исследовании S. Но и соавт. (2002) была выявлена отчетливая корреляция между длительностью инфузии опиоидных анальгетиков и выраженностью толерантности к морфину. Стимуляция μ -опиоидных рецепторов является триггером активации NMDA-рецепторов. По мнению М. Verleye (2004), нефопамом может не только подавлять обратный захват моноаминов, но и модулировать глутаминергическую нейротрансмиссию. За счет этого он способен снижать послеоперационную повышенную потребность в опиоидах.

В то же время в формировании острой толерантности к опиоидам участвует не только NMDA-рецепторная система, но и моноаминергические нисходящие тормозные пути (Koppert W. et al., 2003). Нефопамом обладает как анти-NMDA свойствами, так и способностью воздействовать на моноаминергические механизмы (Gray A. et al., 1999). В экспериментальном исследовании P. Girard и соавт. (2004) показали синергизм

комбинации морфина и нефопама в послеоперационном периоде.

Побочные эффекты нефопама

Отрицательные стороны применения нефопама наиболее полно представлены в исследовании G. Durrieu и соавт. (2007), содержащем анализ всех случаев побочных эффектов препарата, зарегистрированных во французской базе данных «French Pharmacovigilance Database» за период с 1 января 1995 по 31 декабря 2004 г. Всего было зарегистрировано 114 побочных эффектов, связанных с назначением нефопама (см. таблицу). Чаще всего отмечали: повышенную потливость (15 случаев), тошноту (10 случаев), тахикардию (8), кожную эритему (7), беспокойство (6), рвоту (5), кожный зуд (4).

У 26 пациентов (23 %) побочные эффекты были расценены как серьезные. У одного пациента развились судороги, впоследствии пациент скончался. Во всех остальных случаях серьезные побочные эффекты не имели сколько-нибудь серьезных последствий.

Данные этого исследования интересны тем, что помимо «ожидаемых» побочных эффектов (тошнота, рвота, избыточная потливость, головокружение, сонливость, тахикардия), обычно приписываемых антихолинергическим свойствам препарата, были выявлены и некоторые «неожиданные». В частности, нейропсихиатрические

(галлюцинации, делирий, судороги), сердечно-сосудистые (артериальная гипотензия), кожные (эритема, зуд, крапивница).

Нефопам и послеоперационный озноб

Проблема непреднамеренной интраоперационной гипотермии и послеоперационного озноба неоднократно обсуждалась в медицинской литературе. Факторами риска являются: длительное хирургическое вмешательство, низкая температура в операционной, объемная инфузия холодных растворов и др. Поддержание интраоперационного температурного гомеостаза представляет особые трудности у пациентов, оперируемых в условиях нейроаксиальной анестезии. Это вызвано быстрым перераспределением тепла от центра к периферии за счет обширной симпатической блокады и обусловленной ею вазодилатации. При этом быстрее достигается порог возникновения мышечной дрожи. Негативными последствиями дрожательного термогенеза являются: увеличение метаболических потребностей организма, в т. ч. потребности миокарда в кислороде, гипоксемия, гиперпродукция CO₂, лактоацидоз, увеличение работы сердца.

«Золотой» стандарт профилактики и купирования послеоперационной мышечной дрожи до сих пор не определен. Наиболее часто используемым с этой целью препаратом в европейских клиниках является клонидин. В то же время введение

Серьезные побочные эффекты нефопама [по: Durrieu G. et al., 2007]

Побочные эффекты	Количество случаев
Ожидаемые	
Тахикардия	1
Неожидаемые	
<u>Нейропсихические:</u>	
Дезориентация	1
Галлюцинации	3
Судороги	2
Делирий	1
<u>Кожные проявления</u>	
Зуд	2
Крапивница	2
Эритема	3
<u>Анафилактические реакции</u>	
Отек Квинке	2
Анафилактический шок	4
<u>Прочие</u>	
Гипотензия	1
Обморок	1
Мидриаз	1
Диспноэ	1

клонидина вызывает отчетливый седативный эффект, а также гипотензию и брадикардию.

Нефопам снижает пороговую температуру возникновения озноба почти на 1 °С, при этом не оказывает существенного влияния на пороги вазоконстрикции и потоотделения. В ряде клинических исследований показано, что использование нефопама позволяет купировать послеоперационный озноб или предотвратить его возникновение (Piper S. et al., 1999; Bilotta F. et al., 2002). В частности, введение нефопама в дозе 0,15 мг/кг столь же эффективно, как и 3 мкг/кг клонидина в отношении профилактики озноба у пациентов, перенесших ортопедические и полостные операции (Piper S. et al., 1999). Доза 20 мг нефопама эквивалентна 150 мкг клонидина и 50 мг опиоидного анальгетика меперидина для предупреждения послеоперационного озноба у пациентов, перенесших нейрохирургические вмешательства в условиях гипотермии (Rosa G. et al., 1995). При этом, в отличие от клонидина, нефопам не замедляет пробуждение, не вызывает гипотензии, брадикардии.

В исследовании F. Bilotta и соавт. (2004) частота возникновения и выраженность интраоперационной мышечной дрожи были существенно ниже у пациентов, которым непосредственно перед выполнением нейроаксиального блока (преимущественно СА) внутривенно вводили нефопам из расчета 0,15 мг/кг (6%), в сравнении с теми, кто получал трамадол 0,5 мг/кг (24%) или плацебо (57%).

Механизмы влияния нефопама на терморегуляцию мало изучены. Как уже упоминалось, анальгетические свойства препарата обусловлены подавлением обратного синапсомального захвата серотонина, норадреналина и дофамина. Однако моноамины вовлечены и в процессы терморегуляции. Краткосрочная адаптивная модификация ответов организма на охлаждение или согревание, возможно, обусловлена изменениями баланса между модулятором серотонином и норадреналином (DeWitte J., Sessler D., 2002).

Способность устранять послеоперационную дрожь объясняют и другими свойствами нефопама. В частности, рассматривается возможность его прямого воздействия на α_2 -адренорецепторы (Gray A. et al., 1999). Подобно орфенадрину, нефопам обладает свойствами неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов (Fernandez-Sanchez M. et al., 2002). Как известно, конкурентные антагонисты кетамин и сульфат магния способны устранять послеоперационную дрожь.

В механизмах дрожательного термогенеза задействован ряд супраспинальных структур, в частности гипоталамус, варолиев мост, средний мозг. В экспериментальных условиях продемонстрирована способность нефопама подавлять захват норадреналина в гипоталамусе (Кое В., 1976) и варолиевом мосту (Кое В., 1976; Rosland J., Hole K., 1990), что, возможно, тоже играет роль в профилактике и устранении озноба.

Исследование S. Piper и соавт. (2004) было посвящено поиску оптимальной дозы нефопама для предупреждения возникновения послеоперационной мышечной дрожи у пациентов перенесших как полостные (на органах брюшной полости), так и внеполостные вмешательства (ортопедия). Сравнивали эффективность внутривенного введения в конце операции 0,2 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,05 мг/кг нефопама с аналогичным эффектом 1,5 мкг/кг клонидина, а также с плацебо. Мышечная дрожь различной степени интенсивности была отмечена у 0%, 1,3% и 11,8% пациентов, получавших нефопам в соответствующих дозах. На фоне введения клонидина мышечная дрожь была зафиксирована у 10,9% пациентов, на фоне плацебо (NaCl 0,9%) – у 37,8% пациентов. У пациентов, получивших клонидин, сразу после окончания операции были отмечены достоверно более выраженное снижение АДср и более низкие оценки по шкале пробуждения Aldrete в сравнении с пациентами всех других групп.

Оценка роли нефопама с позиций доказательной медицины

Аудит состояния послеоперационного обезболивания в 76 хирургических центрах Франции выявил, что качество послеоперационного обезболивания постепенно улучшается (Fletcher D. et al., 2008). Было установлено, что с 1973 по 1999 г. частота боли средней и высокой интенсивности снижалась приблизительно на 1,9% в год (1,1–2,7). Краеугольным камнем улучшения качества обезболивания авторы считают оценку интенсивности боли на постоянной основе с занесением данных в историю болезни (девиз: «Сделать боль видимой»). Было установлено, что неопиоидные анальгетики чаще используются во Франции (95,5%), чем в прочих европейских странах (64–72%). Нефопам является третьим по частоте использования неопиоидным анальгетиком (21,4%) после кетопрофена (48,5%) и парацетамола (90,3%).

В систематизированном обзоре М. Evans и соавт. (2008) авторы попытались количественно оценить анальгетический потенциал препарата, а также профиль его безопасности. Был осуществлен поиск соответствующих публикаций в базах данных MEDLINE, EMBASE, Кокрановской библиотеке за период с 1974 по 2007 г. Требованиям доказательной медицины соответствовали 9 исследований (847 пациентов). Суточная доза нефопама варьировала от 20 до 160 мг. Период наблюдения за пациентами составлял от 60 мин до 48 ч.

На фоне назначения нефопама суточная доза морфина снижалась в среднем на 13 мг (что составляло около 30%), средняя интенсивность боли – на 11,5 балла по 100-балльной визуально-аналоговой шкале.

В целом морфинсберегающий эффект нефопама превосходит таковой ацетаминофена, но соответствует аналогичному эффекту кетамина и НПВС. Можно сказать, что по анальгетическому потенциалу препарат превосходит ацетаминофен, в то же время он обладает эквивалентными свойствами с кетамином и НПВС (Mimoz O. et al., 2001; Kapfer B. et al., 2005).

Авторы обзора заключают, что нефопам характеризуется хорошей переносимостью. По данным предпринятого анализа, избыточную потливость на фоне назначения нефопама отмечали 1 из 13 пациентов. Впрочем, этот побочный эффект должен характеризоваться скорее как дискомфорт, чем как серьезная медицинская проблема. У каждого 7-го пациента введение нефопама вызывало тахикардию. Этот факт необходимо учитывать при выборе схемы послеоперационного обезболивания у пациентов с ИБС.

Данный систематизированный обзор, бесспорно, имеет ограниченный характер. Прежде всего, это обусловлено малым количеством включенных исследований, малым количеством пациентов в каждом исследовании (только в двух более 40), различными сроками послеоперационного наблюдения.

На основании полученных данных авторы делают вывод, что нефопам является важным компонентом послеоперационной мультимодальной анальгезии.

Литература

1. *Beloil H., Delage N., Mazoit J.* The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: A prospective randomized double blind isobolographic study of their analgesic action // *Anesth. Analg.* 2004; 98: 395–400.
2. *Bilotta F., Pietropaoli P., Sanita R.* Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuroaxial anesthesia // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2002; 27: 380–384.
3. *Chia Y., Liu K., Wang J. et al.* Intra-operative high dose fentanyl induces post-operative fentanyl tolerance // *Can. J. Anaesth.* 1999; 46: 872–877.
4. *Delage N., Maaliki H., Beloil H.* Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients // *Anesthesiology.* 2005; 102: 1211–1216.
5. *Desmeules J., Piguat V., Collart L.* Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 41: 7–12.
6. *DeWitte J., Sessler D.* Perioperative shivering: physiology and pharmacology // *Anesthesiology.* 2002; 96: 467–484.
7. *DuManoir B., Aubrun F., Langlois M.* Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery // *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 836–841.
8. *Durrieu G., Oliver P., Bagheri H.* Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of French pharmacovigilance database // *Fund. Clin. Pharmacol.* 2007; 21: 555–558.
9. *Esposito E., Romandini S., Merlo-Pich E.* Evidence of the involvement of dopamine in the analgesic effect of nefopam // *Eur. J. Pharmacol.* 1986; 128: 157–164.
10. *Evans M., Lysakowski C., Tramer M.* Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review // *Br. J. Anaesth.* 2008; 101: 610–617.
11. *Fasmer O., Berge O., Jorgensen H.* Antinociceptive effects of (\pm), (+) and (-) nefopam in mice // *J. Pharm. Pharmacol.* 1987; 39: 508–511.
12. *Fernandez-Sanchez M., Diaz-Trelles R., Groppetti A.* Novel effect of nefopam preventing cGMP increase, oxygen radical formation and neuronal death induced by veratridine // *Neuropharmacology.* 2001; 41: 935–942.
13. *Fernandez-Sanchez M., Diaz-Trelles R., Groppetti A.* Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity // *Amino Acids.* 2002; 23: 31–36.
14. *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; 137: 441–451.
15. *Fuller R., Snoddy H.* Evaluation of nefopam as a monoamine uptake inhibitor in vivo in mice // *Neuropharmacology.* 1993; 32: 995–999.

16. Girard P, Pansart Y, Gillardin J. M. Nefopam potentiates morphine antinociception in allodynia and hyperalgesia in the rat // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004; 77: 695–703.
17. Girard P, Verniers D, Coppe M.-C. Nefopam and ketoprofen synergy in rodent models of antinociception // *Eur. J. Pharm.* 2008; 584: 263–271.
18. Gray A., Nevinson M., Sewell R. The involvement of opioidergic and noradrenergic mechanisms in nefopam antinociception // *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 365: 149–157.
19. Guignard B., Bossard A., Coste C. et al. Acute opioid tolerance: intra-operative remifentanyl increases post-operative pain and morphine requirement // *Anesthesiology.* 2000; 93: 409–417.
20. Guirimand F., Chauvin M., Willer J. Effects of intravenous morphine and buprenorphine on a C-fiber reflex in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 273: 830–841.
21. Guirimand F., Dupont X., Bouhassira D. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (R_{III}) reflexes in humans // *Pain.* 1999; 80: 399–404.
22. Ho S., Wang J., Huang J. The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia: concentration-dependent or time-dependent // *Anesth. Analg.* 2002; 95: 948–951.
23. Hunskaar S., Fasmer O., Broch O. Involvement of central serotonergic pathway in nefopam-induced antinociception // *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 138: 77–82.
24. Kapfer B., Alfonsi P., Guignard B. et al. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia // *Anesth. Analg.* 2005; 100: 169–174.
25. Koe B. Molecular geometry of inhibitors of the uptake of catecholamines and serotonin in synaptosomal preparations of rat brain // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976; 199: 649–661.
26. Koppert W., Sittl R., Scheuber K. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans // *Anesthesiology.* 2003; 99: 152–159.
27. McLintock T., Kenny G., Howie J. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia // *Br. J. Surg.* 1988; 75: 779–781.
28. Mimos O., Incagnoli P., Josse C. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection // *Anaesthesia.* 2001; 56: 520–525.
29. Mimos O., Chauvet S., Gregoire N. Nefopam pharmacokinetics in patients with end-stage renal disease // *Anesth. Analg.* 2010; 111: 1146–1153.
30. Piper S., Suttner S., Schmidt S. Nefopam and clonidine in the prevention of postanesthetic shivering // *Anaesthesia.* 1999; 54: 695–699.
31. Piper S., Rohm K., Suttner S. A comparison of nefopam and clonidine for the prevention of postanaesthetic shivering: a comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study // *Anaesthesia.* 2004; 59: 559–564.
32. Piguet V., Desmeules J., Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R_{III} nociceptive flexion reflex // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 53: 321–324.
33. Rosa G., Pinto G., Orsi P. Control of postanesthetic shivering with nefopam hydrochloride in mildly hypothermic patients after neurosurgery // *Acta Anaesth. Scand.* 1995; 39: 90–95.
34. Rosland J., Hole K. The effect of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparation // *J. Pharm. Pharmacol.* 1990; 42: 437–438.
35. Tirault M., Derrode N., Clevenot D. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery // *Anesth. Analg.* 2006; 102: 110–117.
36. Tramonì G., Viale J., Cazals C. Morphine-sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003; 20: 984–992.
37. Tresnak-Rustad N., Wood M. In vitro biochemical effects of nefopam hydrochloride, a new analgesic agent // *Biochem. Pharmacol.* 1981; 30: 2847–2850.
38. Verleye M., Andre N., Heulard I., Gillardin J. Nefopam blocks voltagesensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents // *Brain Res.* 2004; 1013: 249–255.
39. Willer J. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man // *Brain Res.* 1985; 331: 105–114.
40. Willer J., Bergeret S., Gaudy J. Epidural morphine strongly depresses nociceptive flexion reflexes in patients with postoperative pain // *Anesthesiology.* 1985; 63: 675–680.
41. Willer J., DeBroucker T., Bussel B. Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study // *Pain.* 1989; 38: 1–7.



Нариндер Раваль, Слободан Глигорьевич, Саввина И. А.
Лечение боли (CD-ROM)

Этой интерактивной публикацией компания «ИнтелТек Мультимедиа» продолжает освежающий цикл лекций на CD, ориентированный на практикующих врачей, ищущих оптимальные подходы к обезболиванию. В основу цикла положен ряд лекций, прочитанных ведущими мировыми специалистами в рамках первой конференции Общероссийской общественной организации регионарной анестезии и лечения острой боли.

2008 г. Цена: 200 руб.

<http://www.critical.ru/shop>