

Ocena wpływu stosowania nefopamu na zużycie morfiny i stopień analgezji w leczeniu bólu pooperacyjnego u chorych operowanych z powodu nowotworów jelita grubego

Elżbieta Hagmajer, Piotr Sowiński, Anna Łukaszewska,
Ewa Ciszewicz, Dorota Doboszyńska

Wstęp. W pracy przedstawiono wyniki badań nad skutecznością nefopamu w leczeniu bólu pooperacyjnego u chorych operowanych z powodu nowotworów jelita grubego. Oceniano także potencjalne działania niepożądane tego leku.

Materiał i metody. Badaniem objęto 32 chorych zakwalifikowanych do operacji z powodu nowotworu jelita grubego. Stosowano randomizację centralną. W grupie kontrolnej (n=16) chorzy otrzymywali morfinę dożylnie metodą PCA (analgezja sterowana przez pacjenta), w grupie badanej (n=16) chorzy dodatkowo otrzymywali nefopam 20 mg domięśniowo co 6 godzin. Porównywano stopień zużycia morfiny, nasilenie bólu pooperacyjnego w skali wizualno-analogowej VAS w ciągu 24 godzin obserwacji. Dodatkowo oceniano częstość występowania działań niepożądanych, poziom transaminaz, czas powrotu perystaltyki, czas hospitalizacji.

Wyniki. W grupie otrzymującej lek badany zaobserwowano statystycznie istotnie niższe zużycie morfiny. Zaobserwowano także statystycznie istotne różnice w występowaniu pocenia się, częściej występowało ono w grupie chorych otrzymujących nefopam. Grupy nie różniły się istotnie pod względem częstości występowania suchości jamy ustnej, występowania bólów i zawrotów głowy, senności, dreszczy. Nie stwierdzono istotnych różnic w średnich wielkościach pozostałych rozważanych parametrów (VAS, poziom transaminaz, czas powrotu perystaltyki, czas hospitalizacji).

Podsumowanie. Na podstawie uzyskanych wyników można uznać, że nefopam może być wykorzystywany w leczeniu bólów pooperacyjnych w skojarzeniu z podawaną pozajelitowo morfiną. W celu zachowania bezpieczeństwa stosowania nefopamu należy pamiętać o przeciwwskazaniach do jego podawania, takich jak leczenie inhibitorami monoaminoooksydazy, lekami przeciwdepresyjnymi, padaczka, jaskra, choroba wieńcowa, przyspieszona czynność serca.

Assessment of the morphine-sparing effect and analgesic efficacy of nefopam after colorectal surgery in cancer patients

Introduction. The study presents data regarding nefopam efficacy in the treatment of postoperative pain in cancer patients after colorectal surgery with an evaluation of adverse side effects.

Material and methods. 32 cancer patients after colorectal surgery were included into the study. Central randomization was used. In the control group (n=16) patients received morphine intravenously by a patient-controlled analgesia pump (PCA). In the treatment group (n=16) patients received additional analgesia with nefopam 20 mg intramuscularly every 6 hours. Morphine consumption and postoperative pain intensity assessment acc. to the visual-analogue scale (VAS) were compared during a 24-hour observation period. Adverse side effects, serum transaminase levels, return of intestinal peristalsis and the hospitalization time were also evaluated.

Results. We observed statistically significant lower morphine consumption in the treatment group. The incidence of dry mouth, headache, dizziness, drowsiness and shivering were similar in both groups. Sweating was recorded more often in the group treated with nefopam and the difference was statistically significant. We did not observe significant differences in the median values of other measured parameters.

Conclusions. Our findings suggest that the combination of nefopam and parenteral morphine can be used for the treatment of postoperative pain. It is important to remember the contraindications for nefopam use, such as concurrent administration of monoamine oxidase inhibitors, antidepressants, epilepsy, glaucoma, coronary artery disease and tachycardia.

Słowa kluczowe: ból pooperacyjny, nefopam, rak, jelito grube, PCA, morfina, transaminazy, pocenie, tachykardia
Key words: postoperative pain, nefopam, cancer, colonrectum, PCA, morphine, transaminases, sweating, tachycardia

Wprowadzenie

Ból pooperacyjny wykazuje dużą różnorodność, zależnie od wielu czynników, takich jak: rodzaj, miejsce, wielkość urazu chirurgicznego, czas trwania zabiegu chirurgicznego.

Leczenie bólu po rozległych operacjach z powodu raka jelita grubego stanowi szczególnie złożony i trudny problem zarówno, dla anestezjologa, jak i chirurga. Rozległa operacja brzuszna, nierzadko także w okolicy kroczowej, jest zawsze źródłem silnych bodźców bólowych.

Przyjętym modelem postępowania przeciwbólowego po operacjach z powodu raka jelita grubego jest znieczulenie zewnątrzoponowe ciągłe. Drugim schematem leczenia przeciwbólowego jest podawanie morfiny w ciągłym wlewie dożylnym lub podskórnym co 4 godziny. Dodatkowo, dla wzmocnienia działania przeciwbólowego morfiny, podawany jest paracetamol i/lub niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Kojarzenie morfiny z paracetamolem i/lub NLPZ pozwala na zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę o 20-30%.

Efektywne leczenie bólu pooperacyjnego odgrywa znamioną rolę w procesie zdrowienia chorego po operacji, zmniejszając liczbę powikłań pooperacyjnych i skracając okres pobytu chorego w szpitalu, stąd wynikają stałe poszukiwania najbardziej optymalnych modeli leczenia bólu pooperacyjnego.

Nefopam jest nienarkotycznym środkiem przeciwbólowym, pochodną benzoksazocyny. Mechanizm działania przeciwbólowego nefopamu nie jest dokładnie poznany, przypuszcza się, że ma on charakter głównie centralny, z nadrdzeniowymi oraz rdzeniowymi miejscami wychwytu. Wydaje się, że nefopam posiada także komponentę działania przeciwbólowego obwodowego. Nefopam wykazuje zdolność hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy; działanie na układ serotonergiczny być może chroni przed okołoperacyjną hipotermią.

Mechanizmy działania przeciwbólowego i wywierane działania niepożądane nefopamu są różne zarówno w stosunku do opioidów, jak i paracetamolu oraz NLPZ.

Nefopam nie wiąże się z receptorami opioidowymi, nie wywołuje depresji oddechowej. W dawkach terapeutycznych nefopam nie zaburza czynności nerek, nie upośledza krzepnięcia krwi i nie wywołuje krwawień z przewodu pokarmowego, może natomiast powodować podwyższenie stężenia transaminaz w surowicy. Wśród możliwych działań niepożądanych nefopamu wymienia się: nadwrażliwość, tachykardię, pocenie, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, suchość śluzówek jamy ustnej, bezsenność, drgawki, pobudzenie [1].

Celem prowadzonego badania była ocena, czy model leczenia bólu pooperacyjnego po operacjach z powodu raka jelita grubego, z zastosowaniem morfiny podawanej dożylnie w metodzie analgezji sterowanej przez pacjen-

ta (PCA) i nefopamu podawanego domięśniowo, ma wpływ na poprawę leczenia bólu pooperacyjnego i ilość zużywanej morfiny, w porównaniu z grupą chorych otrzymujących tylko dożylny wlew morfiny w metodzie PCA (pierwotny punkt końcowy). Jako wtórne punkty końcowe oceniano działania niepożądane stosowanych leków oraz czas powrotu perystaltyki jelit i czas hospitalizacji.

Materiał i metody

Do badania włączono chorych zakwalifikowanych do planowych radykalnych zabiegów operacyjnych z powodu nowotworów jelita grubego, o znacznym stopniu uszkodzenia tkanek (wycięcie prawej lub lewej połowy okrężnicy, wycięcie okrężnicy esowej, wycięcie okrężnicy poprzecznej, niskie wycięcie odbytnicy, brzuszno-kroczowa amputacja odbytnicy). Jako kryteria włączenia chorych do badania przyjęto wyrażenie świadomej, pisemnej zgody chorego na udział w badaniu, wiek od 18 do 75 lat, klasa II i III w skali ASA oceny ryzyka znieczulenia, opanowanie przez chorego możliwości stosowania PCA. Jako kryteria wyłączenia chorych z badania uznano brak zdolności do podpisania świadomej zgody, leczenie inhibitorami monoaminooksydazy MAO i trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, występowanie padaczki, jaskry, niewydolności nerek, choroby wieńcowej, tachykardii powyżej 100/minutę, astmy.

Stosowano randomizację stratyfikowaną z uwzględnieniem wieku (18-60 lat oraz 60-75 lat), ASA (II, III), wskaźnika masy ciała BMI (18 do 25 oraz powyżej 25).

Chorzy byli operowani w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym. Nie stosowano znieczulenia zewnątrzoponowego ciągłego. Do wprowadzenia do znieczulenia używano tiopental, etomidat lub propofol. Znieczulenie podtrzymujące prowadzono wykorzystując tlen z podtlenkiem azotu w stosunku 1:1,5 lub 1:1, izofluran 0,4-1,2 vol% lub sevofluran 0,6-2 vol% oraz, zależnie od potrzeby, frakcjonowane dawki fentanylu i vecuronium, cisracurium lub rocuronium. Działanie środków związających mięśnie prążkowane odwracano przez podanie neostygminy.

Badano dwie grupy chorych; łącznie do badania włączono 32 chorych. W obydwu grupach chorzy otrzymywali morfinę dożylnie w metodzie PCA, zgodnie z przyjętym jednolitym schematem:

- podawanie morfiny metodą PCA rozpoczynano po uzyskaniu zniesienia bólu poniżej 4 punktów w skali wizualno-analoguej VAS i po uzyskaniu pełnego kontaktu słownego z chorym;
- wstępna dawka morfiny wynosiła 1 mg, następnie włączano wlew podstawowy morfiny w dawce 0,5 mg/godzinę;
- dawka jednorazowa morfiny możliwa do podania metodą PCA wynosiła 1 mg, minimalna przerwa między dawkami 10 minut, maksymalna dawka 4-godzinna morfiny - 0,25 mg/kg.

W grupie kontrolnej (Grupa A - 16 chorych) chorzy otrzymywali tylko morfinę dożylnie metodą PCA, według przedstawionego schematu.

W grupie badanej (Grupa B - 16 chorych) chorzy, poza morfiną podawaną dożylnie metodą PCA według przyjętego jednolitego schematu, otrzymywali także lek badany, Nefopam. Nefopam podawano w dawce 20 mg domięśniowo co 6 godzin; pierwszą dawkę leku chory otrzymywał po rozpoczęciu leczenia metodą PCA.

Analgezia nadzorowana przez chorego – PCA (*patient controlled analgesia*) – opis metody

Pozajelitowe podawanie leków za pomocą pompy infuzyjnej przez samego chorego i na jego żądanie

Najczęściej programuje się stały przepływ leku przeciwbólowego na godzinę, następnie ustala się i programuje dawkę leku, którą chory sam sobie podaje, gdy natężenie bólu zwiększa się. Wstrzyknięcie, wykonane przez chorego po naciśnięciu przycisku pompy, możliwe jest dopiero po upływie określonego, zaprogramowanego przez lekarza czasu. Jednocześnie programuje się maksymalną dawkę, która może być podana, najczęściej w okresie 4 godzin. Ograniczenia te zabezpieczają przed przedawkowaniem leku przeciwbólowego.

W obu grupach chorzy nie mogli otrzymywać innych niż określone w protokole badania leków przeciwbólowych (inne niż morfina, opioidy, NLPZ, paracetamol, metamizol).

Stosowano ciągły pomiar wysycenia krwi tętniczej tlenem (pulsoksymetria) oraz ciągłą ocenę częstości i rytmu serca (elektrokardiogram z odprowadzeniami trzybiegunowymi), pomiar ciśnienia tętniczego krwi co 15 minut metodą oscylacyjną.

Jako kryteria ewentualnego przerwania leczenia przyjęto następujące sytuacje kliniczne: reakcja alergiczna, ostry zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, tachykardia nie wytłumaczalna aktualnym stanem chorego (częstość rytmu serca powyżej 120 na minutę przez czas dłuższy niż 15 minut).

Prowadzono ocenę stopnia odczuwania bólu przy użyciu 10 stopniowej skali wizualno-analogowej VAS (skala VAS – ocena bólu w wartościach liczbowych: 0 oznacza całkowity brak bólu, 10 oznacza ból najsilniejszy, nie do wytrzymania) w następujących sekwencjach czasowych: bezpośrednio po operacji, po nawiązaniu kontaktu słownego z chorym, a następnie co 4 godziny. Określano częstotliwość występowania możliwych działań niepożądanych stosowanych leków: pocenia, bólów i zawrotów głowy, senności, nudności, wymiotów, suchości śluzówek jamy ustnej, dreszczy. W oparciu o badania laboratoryjne sprawdzano

stężenie transaminaz (ALAT, ASPAT) przed zabiegiem operacyjnym oraz po upływie 24 godzin od zabiegu operacyjnego.

Obserwację kliniczną chorych prowadzono w Zakładzie Anestezjologii i Intensywnej Terapii przez okres 24 godzin od zakończenia zabiegu operacyjnego. W dalszej obserwacji oceniano czas powrotu perystaltyki jelit oraz czas hospitalizacji.

Porównanie grup pod względem parametrów katygorycznych przeprowadzono przy zastosowaniu testu chi-kwadrat lub dokładnego Fishera (w przypadku występowania niewielkich liczebności w komórkach wynikowej tabeli kontyngencji). Porównania grup pod względem parametrów ciągłych przeprowadzono przy użyciu testu t-Studenta (po uprzednim sprawdzeniu normalności rozkładów badanych cech przy użyciu testu Kołmogorowa-Smirnowa).

Badanie prowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej przy Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Wyniki

Do badania włączono 32 chorych. Badane grupy chorych były porównywalne pod względem wieku, ASA i BMI (Tab. I). Podobnie oceniając rodzaj i czas trwania przeprowadzonych operacji, grupy były porównywalne (danych nie zawarto w Tabeli I).

W obu grupach chorych oceniano częstość występowania działań niepożądanych. Grupy różniły się statystycznie pod względem występowania pocenia. Skłonność do występowania pocenia była znamienne wyższa u chorych, którzy otrzymywali nefopam. W ocenie pozostałych parametrów nie było różnic między grupami (Tab. II).

Zaobserwowano statystycznie istotnie niższe zużycie morfiny w grupie chorych otrzymujących nefopam (grupa B). W przedziale czasowym 8–12 godzin od włączenia do badania, wystąpiła istotna różnica między grupami badanymi w ocenie natężenia bólu w skali VAS ($p=0,05$).

Tab. I. Charakterystyka chorych

	Grupa	A	%	Grupa wieku		ASA		BMI	
				18-60 lat	61-75 lat	II	III	18-25	25+
		B	%	31,3%	68,8%	87,5%	12,5%	43,8%	56,3%
		B	%	31,3%	68,8%	93,8%	6,3%	43,8%	56,3%

$P=1,00$: grupy nie różniły się statystycznie istotnie pod względem odsetka osób w wieku powyżej 61 lat, występowania ASA III, częstości występowania BMI>25

Tab. II. Wpływ zastosowania nefopamu na parametry katygoryczne

Grupa	A	%	Nudności		Wymioty		Suchość jamy ustnej		Pocenie		Bóle i zawroty głowy		Senność		Dreszcze	
			nie	tak	nie	tak	nie	tak	nie	tak	nie	tak	nie	tak	nie	tak
	B	%	75,0	25,0	81,3	18,8	31,3	68,8	87,5	12,5	100	0	25	75	87,5	12,5
	B	%	81,3	18,8	81,3	18,8	6,3	93,8	43,8	56,3	75	25	0	100	93,8	6,3

$P=1,00$ (F): grupy nie różniły się statystycznie istotnie pod względem częstości występowania nudności i wymiotów

$P=0,17$ (F): grupy nie różniły się statystycznie istotnie pod względem częstości występowania suchości jamy ustnej

$P=0,02$ (F): zaobserwowano statystycznie istotne różnice w występowaniu pocenia się, częściej występowało ono w grupie B

$P=0,10$ (F): grupy nie różniły się statystycznie istotnie pod względem częstości występowania bólów i zawrotów głowy oraz senności

$P=1,00$ (F): grupy nie różniły się statystycznie istotnie pod względem częstości występowania dreszczy

Tab. III. Wpływ zastosowania nefopamu na poziom parametrów ciągłych

	Grupa A (N=16)		Grupa B (N=16)		p
	Średnia	Odchylenie standardowe	Średnia	Odchylenie standardowe	
Zużycie morfiny	53,8	17,6	42,1	13,3	0,04
VAS 1-4 godz,	5,3	2,5	4,9	2,6	0,63
VAS 4-8 godz,	3,8	1,7	2,8	1,7	0,10
VAS 8-12 godz,	2,4	1,7	1,3	1,1	0,05
VAS 12-18 godz,	1,6	1,4	0,9	0,9	0,10
VAS 18-24 godz,	1,2	1,0	0,8	0,9	0,27
ALAT przed	47,9	76,9	30,2	9,7	0,37
ALAT po	31,0	10,2	28,5	8,7	0,46
ASPAT przed	24,6	13,2	23,4	4,6	0,72
ASPAT po	25,4	10,2	28,4	11,0	0,44
Czas powrotu perystaltyki	2,6	0,8	2,8	0,8	0,66
Czas hospitalizacji	7,8	1,8	8,5	1,6	0,26

Z badanych parametrów laboratoryjnych nie wykazano różnic w stężeniach transaminaz przed zabiegiem operacyjnym i po 24 godzinach obserwacji w poszczególnych grupach chorych. Grupy nie różniły się pod względem czasu powrotu perystaltyki jelit i czasu hospitalizacji (Tab. III).

Podsumowanie

Wcześniejsze badania dotyczące nefopamu wskazują, że 20 mg nefopamu podanego domięśniowo ma siłę działania przeciwbólowego równoważną 6-12 mg morfiny [2].

Średnie dawkowanie dobowe nefopamu wynosi 80 mg na dobę, dawką maksymalną jest 120 mg na dobę. Domięśniowo nefopam podaje się w dawce 20 mg co 4-6 godzin. Nefopam posiada tzw. efekt pułapowy, co oznacza, że po przekroczeniu zalecanej dawki terapeutycznej nie zwiększa się działanie przeciwbólowe leku, ale wzrasta ryzyko działań niepożądanych.

Zgodnie z oczekiwaniami w badanej grupie stwierdzono mniejsze zużycie morfiny, różnica między grupami była statystycznie znamienne (Tab. III). W przedziale czasowym 8-12 godzin od włączenia chorych do badania, wystąpiła istotna różnica między grupami badanymi w ocenie natężenia bólu w skali VAS, $p=0,05$ (Tab. III). Chorzy leczeni tylko morfiną odczuwali większe nasilenie bólu, w porównaniu z chorymi otrzymującymi poza morfiną w systemie PCA, lek badany – nefopam. Być może przyczyną tej różnicy był fakt, że mniej więcej w takim przedziale czasowym od operacji wykonywana jest toaleta chorych. Ocena natężenia bólu była wykonywana po wysiłku chorych związanym ze zmianą ułożenia. Potwierdzenie tego przypuszczenia oznaczałoby, że nefopam skuteczniej niż morfina znosi ból pooperacyjny, nasilany przez ruchy chorego.

W pozostałych przedziałach czasowych, w grupie chorych otrzymujących nefopam, stopień odczuwania bólu w skali VAS był niższy, niż w grupie otrzymującej morfinę, nie zaobserwowano jednak istotności statystycznej w ocenie tego parametru. Podobne rezultaty zmniejszenia zużycia morfiny u chorych otrzymujących jednocześnie nefopam, bez wpływu na ocenę bólu w skali VAS, obserwowano w innych badaniach [3]. Pomimo braku statystycznych różnic w ocenie natężenia bólu w skali VAS, biorąc pod uwagę zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę w grupie chorych otrzymujących nefopam, należy uznać, że lek ten wywiera istotne działanie przeciwbólowe. W badaniu porównującym siłę działania przeciwbólowego nefopamu z paracetamolem, wykazano wyższą skuteczność nefopamu [4].

W obu badanych grupach chorych wystąpiła podobna częstotliwość nudności i wymiotów (Tab. II). Wprawdzie w grupie z nefopamem dawka przyjmowanej morfiny, leku o dużej skłonności wywoływania nudności i wymiotów, była mniejsza niż w grupie kontrolnej, ale nefopam sam w sobie ma działanie emetogenne.

Jako działanie niepożądane nefopamu opisywana jest suchość śluzówek jamy ustnej. W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu tego objawu (Tab. II). Większość chorych w obu grupach zgłaszała suchość śluzówek jamy ustnej. Prawdopodobnie objaw ten był skutkiem stosowania tlenu.

Z innych działań niepożądanych nefopamu wymienia się wywoływanie pocenia. W prowadzonym badaniu wykazano statystycznie znamienne różnicę w występowaniu tego objawu między grupami (Tab. II). Podobnie, znaczną skłonność w wywoływaniu pocenia przez nefopam opisywano w innych badaniach.

Innym działaniem niepożądanym nefopamu są bóle i zawroty głowy. W grupie badanej objaw ten wystąpił u 4 chorych, w grupie kontrolnej nie opisywano

tego objawu, ale różnice nie były statystycznie istotne (Tab. II). Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach [5]. W badaniu oceniano poziom senności w poszczególnych grupach. Nie zaobserwowano istotnych różnic (Tab. II), ale w grupie otrzymującej nefopam senność wystąpiła u wszystkich badanych chorych. Jest to raczej niespodziewany wynik, nefopam ma bowiem przypisywane raczej działanie pobudzające, natomiast charakterystycznym działaniem morfiny jest wywoływanie senności.

Wśród skutków innych niż działanie przeciwbólowe nefopamu wymienia się zapobieganie występowaniu i leczenie dreszczy pooperacyjnych oraz leczenie pooperacyjnej czkawki [6, 7]. Tylko u 3 chorych uczestniczących w badaniu wystąpiły dreszcze (2 w grupie kontrolnej, 1 w grupie z lekiem badanym) (Tab. II). Liczba chorych, u których wystąpiły dreszcze pooperacyjne, jest bardzo mała, zważywszy, że średnia temperatura ciała mierzona po przywiezieniu chorego z sali operacyjnej w obu grupach chorych była poniżej 36,6 stopni Celsjusza.

Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w poziomie parametrów oceniających czynności wątroby (ASPAT, ALAT) (Tab. III). Wśród działań niepożądanych nefopamu opisuje się wzrost wymienionych parametrów po leczeniu tym preparatem.

Nefopam nie upośledza perystaltyki przewodu pokarmowego. W badaniu oceniano czas powrotu perystaltyki (początek żywienia dojelitowego). Nie zaobserwowano statystycznie znamienych różnic w badanych grupach chorych (Tab. III). Również stosowane metody leczenia bólu pooperacyjnego nie miały istotnego wpływu na czas pobytu chorego w szpitalu (Tab. III).

Oceniając bezpieczeństwo leczenia, na podstawie ciągłej obserwacji pulsoksymetrii oraz krzywej zapisu EKG, nie zaobserwowano działań niepożądanych stosowanych leków na czynność układu krążenia i układu oddechowego.

Nefopam wykazuje dodatnią aktywność chronotropową, działa również przeciwcholinergicznie. Wśród działań niepożądanych nefopamu opisywane jest ryzyko wywołania tachykardii. W prowadzonym badaniu u żadnego chorego nie doszło do nadmiernego przyspieszenia czynności serca. W metaanalizie badań klinicznych dotyczących nefopamu tachykardia występowała u 1 na 7 badanych chorych [8]. Być może decydującą rolę w naszym badaniu odegrały przyjęte kryteria wyłączenia z badania (tachykardia, choroba wieńcowa, zaburzenia rytmu serca).

U żadnego chorego nie doszło do zaburzeń oddychania ani depresji oddechowej. Wysycenie hemoglobiny tlenem u chorych w obu grupach było podobne. W czasie okresu obserwacji u żadnego chorego nie doszło do spadku saturacji poniżej 90%.

Wśród możliwych działań niepożądanych nefopamu wymienia się także nadwrażliwość oraz ból w miejscu wkłucia w czasie podawania nefopamu. W czasie prowadzenia badania u żadnego chorego nie wystąpiła nadwrażliwość na stosowane leki, nie zaobserwowano też drażniącego miejscowo działania nefopamu. U żadnego chorego nie zaobserwowano działań niepożądanych,

spełniających kryteria przerwania leczenia. Opisano przypadek zaburzeń orientacji, splątania, rozszerzenia źrenic, niemiaryowości rytmu serca i niewydolności nerek u 77-letniego chorego w czasie ciągłego wlewu nefopamu w dawce 100 mg/24 godziny [8]. Prawdopodobną przyczyną tych zaburzeń była nadmierna kumulacja leku u chorego z (związaną z wiekiem) upośledzoną czynnością nerek i wątroby. W badaniu przez nas prowadzonym dawka maksymalna nefopamu wynosiła 80 mg/24 godziny; do badania włączano chorych w wieku poniżej 75 lat.

Na podstawie uzyskanych wyników można uznać, że nefopam może być wykorzystywany w leczeniu bólów pooperacyjnych w skojarzeniu z podawaną pozajelitowo morfiną. Szczególnie przydatny może być nefopam do skojarzonego z opioidami leczenia bólów u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i paracetamolu. W celu zachowania bezpieczeństwa stosowania nefopamu należy pamiętać o przeciwwskazaniach do użycia nefopamu, takich jak leczenie inhibitorami MAO, lekami przeciwdepresyjnymi, padaczka, jaskra, choroba wieńcowa, tachykardia.

Dr n. med. Elżbieta Haggmayer

Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Urwin SC, Smith HS. Fatal nefopam overdose. *Br J Anaesth* 1999; 83: 501-2.
2. Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B i wsp. Nefopam and Ketamine Comparably Enhance Postoperative Analgesia. *Anesth Analg* 2005; 100: 169-174.
3. McLintock TT, Kenny GN, Howie JC. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia. *Br J Surg* 1988; 75: 779-81.
4. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C i wsp. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs paracetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001; 56: 520-5.
5. Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M i wsp. Randomized prospective study of analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 836-41.
6. Alfonsi P, Adam F, Passard A i wsp. Nefopam, a non-sedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. *Anesthesiology* 2004; 100: 37-43.
7. Bilotta F, Pietropaoli P, Rosa G. Nefopam for refractory postoperative hiccups. *Anesth Analg* 2001; 93: 1358-60.
8. Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the Prevention of Postoperative Pain: Quantitative Systematic Review. *Br J Anaesth* 2008; 101: 610-7.

Otrzymano: 2 marca 2009 r.

Przyjęto do druku: 28 stycznia 2010 r.