Послеоперационная боль и обезболивание

Эпидемиология послеоперационной боли.

Проблема лечения послеоперационной боли остается актуальной как в нашей стране, так и за рубежом. В конце прошлого века, по мнению различных специалистов, от выраженного болевого синдрома в послеопе¬рационном периоде страдали от 30 до 75% пациентов (Harmer M., Davies К.,1998, Neugebauer E.,1998, Carr D., Goudas L.,1999).

К сожалению, не изменилась ситуация и в XXI-м веке. В одном из наиболее крупных исследований (около 20.000 пациентов хирургических отделений Великобритании) послеоперационные болевые ощущения средней интенсивности были отмечены в 29,7% (26,4-33%) случаев, высокой интенсивности – в 10,9% (8,4-13,4%) случаев (Dolin S., Cashman J.,2002). В другом исследовании указано, что в 1-е и даже 2-е сутки после операции боль характеризуется средней и высокой интенсивностью у 80% пациентов (Apfelbaum J.,2003). По данным Национального центра статистики здравоохранения США, от острой послеоперационной боли ежегодно страдает более 4,3 миллионов американцев, 50% из них считают послеоперационное обезболивание неадекватным (Polomano R et al.,2008).

Анализ качества послеоперационного обезболивания в Германии (25 клиник, 2252 пациента) показал, что боль средней и высокой интенсивности в покое испытывали 29,5% пациентов, а при активации – более 50%, при этом 55% всех пациентов были не удовлетворены качеством обезболивания (Maier C et al.,2010). Недавно проведенное в Европе масштабное эпидемиологическое исследование PATHOS, включившее 7 стран центральной и южной Европы (746 клиник) в очередной раз выявило неудовлетворительное качество послеоперационного обезболивания, и необходимость принятия неотложных мер по его улучшению (Benhamou D et al.,2008).

В России подобных масштабных исследований пока не проводилось, поэтому можно руководствоваться только отдельными разрозненными данными. В частности, результаты, полученные нами в 1998-1999 гг. при опросе 1550 пациентов трех различных клиник (2-х московских и одной областной), выявили, что 40,7% пациентов, перенесших плановые и экстренные операции, неудовлетворены качеством послеоперационного обезболивания (Овечкин А.М.,2000).

Клиническое значение послеоперационного болевого синдрома

Клиническое значение послеоперационного болевого синдрома.

Сами по себе послеоперационные болевые ощущения представляют только видимую часть айсберга, являясь первопричиной развития патологического послеоперационного синдромокомплекса (таблица 1).

Послеоперационная легочная дисфункция является одной из основных причин послеоперационной летальности, особенно в торакальной хирургии и при вмешательствах на верхнем этаже брюшной полости. Дисфункция легких после верхнеабдоминальных и торакальных операций обусловлена болевым синдромом, нарушением функции диафрагмы, повышением тонуса нижних межреберных мышц и мышц брюшной стенки при выдохе. Затруднение откашливания, вызванное послеоперационной болью, нарушает эвакуацию бронхиального секрета, что способствует ателектазированию с последующим развитием легочной инфекции. Наиболее важной характеристикой легочной дисфункции является снижение функциональной остаточной емкости легких, развивающееся спустя 14-16 часов после операции, достигающее пика в интервале 24-48 часов и сохраняющееся в течение 7-14 дней. При этом нарушаются нормальные вентиляционно-перфузионные соотношения, возрастает эластическое и неэластическое сопротивление дыханию.

Таблица 1. Комплексное влияние послеоперационной боли на органы и системы

|  |  |
| --- | --- |
| Система | Эффект |
| Сердечно-сосудистая | Тахикардия, гипертензия, аритмии, острая ишемия миокарда |
| Дыхательная | Снижение дыхательного объема и жизненной емкости легких, нарушения дренажа мокроты, ателектазы, пневмония, гипоксемия |
| Желудочно-кишечный тракт | Парез кишечника, транслокация бактериальной флоры кишечника |
| Свертывание крови | Гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии |
| ЦНС | Формирование хронического послеоперационного болевого синдрома |

Боль сопровождается гиперактивацией симпатической нервной системы, что клинически проявляется тахикардией, гипертензией и повышением периферического сосудистого сопротивления. На этом фоне у пациентов высокого риска, особенно страдающих недостаточностью коронарного кровообращения, высока вероятность резкого увеличения потребности миокарда в кислороде с развитием острого инфаркта миокарда. По мере развития ишемии, дальнейшее увеличение ЧСС и повышение АД увеличивают потребность в кислороде и расширяет зону ишемии. При этом ишемия миокарда чаще всего развивается в отсутствие существенных гемодинамических нарушений (за исключением некоторого увеличения частоты сердечных сокращений). Активация симпатических нервов сердца может сыграть роль триггера вышеуказанных механизмов за счет стимуляции -адренорецепторов и последующего спазма крупных эпикардиальных коронарных артерий, а также вызвать парадоксальный вазоконстрикторный ответ на внутренние вазодилятаторы. Следовательно, адекватное лечение болевого синдрома и торможение симпатической активности в интра- и послеоперационном периоде являются важными факторами профилактики кардиальных осложнений.

Активация симпатической системы сопровождается резким повышением плазменной концентрации катехоламинов, являющихся прокоагулянтами, что способствует развитию тромбо-эмболических осложнений. Дополнительным фактором риска является длительная иммобилизация пациентов, обусловленная неадекватной анальгезией. В 2000 году A.Rogers с соавторами представили анализ причин послеоперационной летальности по данным 35 рандомизированных исследований (таблица 2). Очевидно, что неадекватное обезболивание и, соответственно, недостаточная модуляция активности симпато-адреналовой системы в интра- и послеоперационном периоде, а также нарушения дренажа мокроты и ателектазирование оказывают существенное влияние на выживаемость пациентов в хирургии.

Таблица 2. Причины послеоперационной летальности (всего около 10.000 пациентов, Rogers et al.,2000)

|  |  |
| --- | --- |
| причины | Процент летальных исходов |
| ТЭЛА, острый инфаркт миокарда, инсульт | 45 |
| Легочная инфекция | 35 |
| Другие | 20 |

Активация симпатической нервной системы на фоне болевого синдрома повышает тонус гладкой мускулатуры кишечника со снижением перистальтической активности и развитием послеоперационного пареза. И, наконец, интенсивная ноцицептивная стимуляция сегментарных структур ЦНС может привести к расширению рецепторных полей спинальных нейронов и повышению чувствительности нейронов задних рогов спинного мозга. Результатом является формирование хронических послеоперационных нейропатических болевых синдромов, в основе которых лежат вышеупомянутые пластические изменения ЦНС.

Формирование хронических послеоперационных болевых синдромов.

Хронический послеоперационный болевой синдром (ХПБС) является одним из вероятных нежелательных последствий хирургического вмешательства. Проблема ХПБС (по существу, являющихся ятрогенными страданиями) впервые была поднята в 90-е годы XX-го века. Для того чтобы боль была классифицирована как «хроническая послеоперационная», она должна отвечать следующим критериям:

• Развиться после перенесенного хирургического вмешательства

• Длиться не менее 2-х месяцев

• Должны быть исключены другие причины этой боли (новообразование, хроническое воспаление и т.д.)

Частота развития ХПБС у пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические операции, достаточно высока. В частности, она составляет 30-85% после ампутации конечности, 5-65% после торакотомии, 11-57% после мастэктомии, 5-63% после операций по поводу паховой грыжи, 5-55% после кесарева сечения, 3-50% после холецистэктомии и т.д. (Kehlet H et al.,2006, Macrae W.,2008). Факторы риска развития ХПБС делят на предоперационные (предоперационный болевой синдром, тревожно-депрессивное состояние, молодой возраст, женский пол, ранее перенесенные операции, генетическая предрасположенность), интраоперационные (травматичные манипуляции с повреждением нервных стволов), послеоперационные (интенсивная боль в раннем послеоперационном периоде, лучевая терапия, химиотерапия, тревожно-депрессивное состояние).

Развитие послеоперационного ХПБС является серьезной медико-социальной проблемой, имеющей, кроме всего прочего, большое экономическое значение. По некоторым подсчетам, стоимость лечения ХПБС, развившегося у 30-летнего пациента, к концу его жизни может достичь 1.000.000 $. В связи с этим, основной задачей повышения эффективности послеоперационного обезболивания на современном этапе является профилактика хронизации острого ПБС.

Краткая патофизиология острого послеоперационного болевого синдрома

Краткая патофизиология острого послеоперационного болевого синдрома.

Формирование многокомпонентного болевого ощущения обеспечивается многоуровневой ноцицептивной системой, включающей сеть периферических ноцицепторов и центральных нейронов, расположенных в различных структурах ЦНС и реагирующих на повреждающее воздействие.

Основные уровни формирования болевого синдрома включают в себя:

1) трансдукцию - повреждающее воздействие, вызывающее активацию свободных нервных окончаний афферентных аксонов, расположенных в тканях (т.е. формирование первичных ноцицептивных импульсов)

2) трансмиссию - передачу ноцицептивных импульсов по афферентным аксонам из зоны повреждения в задние рога спинного мозга

3) модуляцию – подавление интернейронами II-й пластины задних рогов спинного мозга высвобождения нейротрансмиттеров из ноцицептивных нейронов, т.е. препятствие активации нейронов 2-го порядка

4) перцепцию – обработку ноцицептивной информации в коре головного мозга, формирование ощущений и эмоционально-аффективных компонентов боли.

Развитие болевого синдрома связано с формированием зон гиперальгезии, т.е. повышенной болевой чувствительности (зоны сниженных болевых порогов). Различают первичную и вторичную гипералгезию. Первичная гиперальгезия быстро развивается в непосредственной близости от раны, в зоне поврежденных тканей. Патофизиологической основой первичной гипералгезии является избыточное повышение чувствительности (сенситизация) болевых рецепторов (ноцицепторов). При повреждении тканей происходит активация синтеза метаболитов арахидоновой кислоты. Сенситизация периферических ноцицепторов обусловлена действием медиаторов боли (алгогенов), выделяющихся из плазмы крови, поврежденных клеток, а также из окончаний С-афферентных волокон. В настоящее время большое значение в инициации периферических механизмов ноцицепции отводится брадикинину, который может оказывать как прямое, так и непрямое действие на ноцицепторы, стимулируя синтез медиаторов воспаления (в частности, простагландинов Е2) в фибробластах, тучных клетках, макрофагах и других тканевых элементах. В свою очередь, простагландины существенно усиливают гиперальгезию, повышая чувствительность сенсорных нервных окончаний к действию медиаторов боли.

Позднее вне зоны повреждения формируется вторичная гиперальгезия. Область вторичной гипералгезии располагается не только вокруг зоны повреждения, но и на удалении от нее. Она развивается в результате включения центральных механизмов сенситизации ноцицептивных нейронов, располагающихся в задних рогах спинного мозга. В частности, повышается их возбудимость, спонтанная электрическая активность и чувствительность к механической стимуляции. Одним из основных механизмов центральной сенситизации является развитие феномена «взвинчивания» активности ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга, проявляющееся прогрессивным увеличением частоты потенциалов действия, генерируемых ноцицептивными нейронами в ответ на повторную стимуляцию С-афферентов.

При стимуляции С-волокон усиливается выработка возбуждающей аминокислоты – глутамата, воздействующей на рецепторы ноцицептивных нейронов. При продолжающейся стимуляции происходит гиперсекреция нейропептидов – субстанции Р, нейрокинина А, которые, действуя на соответствующие рецепторы, возбуждают ноцицептивные нейроны и потенцируют возбуждающее действие глутамата через N-метил-D-аспартат (NMDA) –рецепторы. Нейрокинины деполяризуют клеточную мембрану, удаляя из ионных каналов NMDA-рецепторов блокирующие их ионы Mg2+. После этого глутамат воздействует на NMDA-рецепторы, увеличивая активное поступление ионов Са2+ в клетку и вызывая развитие длительной деполяризации. Введение антагонистов NMDA-рецепторов препятствует развитию центральной сенситизации.

«Расползание» зоны избыточной болевой чувствительности вокруг операционной раны обусловлено расширением рецептивных полей нейронов задних рогов спинного мозга. Данный процесс происходит на протяжении 12-18 часов, что, в значительном проценте случаев, обусловливает усиление интенсивности послеоперационных болевых ощущений ко 2-м суткам после операции.

Развитие вторичной гиперальгезии не только усиливает интенсивность острого болевого синдрома, но и является пусковым моментом для его хронизации. В настоящее время выявлены причинно-следственные связи между травматичностью операции, интенсивностью послеоперационного болевого синдрома и вероятностью формирования ХПБС. В частности, известно, что раннее развитие острого ПБС (в течение первых 4-х часов после операции), его интенсивный характер и длительное существование являются основными факторами риска ХПБС.

Задачи послеоперационного обезболивания:

• Повышение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде\*

• Ускорение послеоперационной функциональной реабилитации

• Снижение частоты послеоперационных осложнений

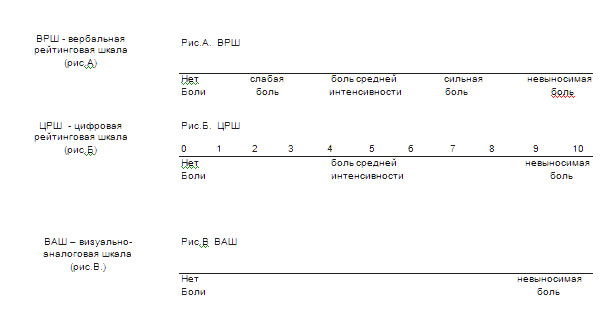
• Ускорение выписки пациентов из клиники

\*В настоящее время в большинстве развитых стран неадекватное послеоперационное обезболивание рассматривается как нарушение прав человека (как, впрочем, и в Российской Федерации, см. пункт 5 статьи 30 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан»).

**Оценка боли**

Оценка боли является важным элементом послеоперационного обезболивания. В повседневной клинической практике обычно используются визуальные шкалы (рис.1), из которых наиболее распространенной является 10-бальная (или 100-бальная) визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Эта шкала: представляет собой отрезок прямой длиной 10 см (100 мм), без делений и цифр, начало которого имеет обозначение «боли нет», а окончание – «невыносимая боль». Пациент делает отметку на этом отрезке в точке, которая отражает интенсивность его боли.

Рис.1. Визуальные шкалы, применяемые для субъективной оценки боли



Принципы адекватной оценки боли.

• Исследование интенсивности боли обязательно осуществляется как в покое, так и при движениях пациента (подъем головы, кашель), что позволяет оценить его функциональный статус • Эффективность обезболивания определяется оценкой интенсивности боли до и после назначения каждого анальгетика или метода анальгезии • В хирургических ОРИТ и прочих подразделениях, где находятся пациенты с болью высокой интенсивности, оценка на начальном этапе лечения осуществляется каждые 30 минут, а затем, по мере снижения интенсивности, каждые 2 часа

• В хирургических отделениях периодичность оценки интенсивности боли составляет 4-8 часов, что зависит как от выраженности боли, так и от эффективности обезболивания

• При решении вопроса о необходимости обезболивания необходимо ориентироваться на критерии максимально допустимой интенсивности боли (пороги вмешательства). В частности, по 10-бальной визуально-рейтинговой шкале максимально допустима интенсивность боли 3 балла в покое и 4 балла при движениях (кашле)

• Внезапное усиление интенсивности боли, особенно связанное с появлением таких признаков, как гипотензия, тахикардия, лихорадка требует немедленной комплексной оценки состояния пациента, поскольку может быть связано с развитием хирургических осложнений, тромбоза глубоких вен и т.д.

**Современные подходы к лечению послеоперационной боли.**

В большинстве развитых стран послеоперационное обезболивание осуществляется в соответствии с принятыми национальными и международными стандартами. По ряду причин, не они не могут быть полностью приняты на вооружение в Российской Федерации (приказы, ограничивающие назначения опиоидных анальгетиков, отсутствие разрешений на способы применения некоторых препаратов, отсутствие возможности широкого применения методов контролируемой пациентом анальгезии и т.д.).

Тем не менее, в определенной степени можно руководствоваться международными рекомендациями, в частности, «Acute Pain Management: Scientific Evidence» (3-е издание, 2010 г.) суммировавшими данные доказательной медицины об эффективности различных средств и методов послеоперационной анальгезии, а также руководством «Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice» (2005), переведенном на русский язык.

В настоящее время во многих клиниках внедрена формулярная система использования лечебных препаратов тех или иных групп, целесообразность применения которых подтверждена данными доказательной медицины, а также обусловлена потребностями и особенностями конкретного лечебного учреждения. Мы полагаем, что все хирургические подразделения, а также отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии должны иметь в своем арсенале только те анальгетики и анестетики, эффективность и безопасность назначения которых подтверждена доказательствами I-го (систематизированные обзоры и мета-анализы) и II-го (рандомизированные контролируемые исследования с определенными результатами) уровня (таблица 4).

Таблица 3. Препараты, применение которых для послеоперационного обезболивания обосновано данными доказательной медицины

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группа | Препараты | Дозы разовые и суточные, путь введения |
| Опиоидные анальгетики | Морфин  Промедол  Трамадол (трамал®) | 5-10 мг (50 мг), в/в, в/м  20 мг (160 мг), в/в, в/м  100 мг (400 мг), в/в, в/м |
| Неопиоидные анальгетики, НПВП | Кеторолак (кеторол®)  Диклофенак  Кетопрофен (кетонал®)  Лорноксикам (ксефокам®)  Декскетопрофен (дексалгин®) | 30 мг (90 мг), в/м, в/в  75 мг (150 мг суточная), в/м  50 мг (200 мг), в/м, в/в  8 мг (16 мг), в/м, в/в  50 мг (150 мг), в/м, в/в |
| Неопиоидные анальгетики, прочие | Парацетамол (перфалган®) | 1 г(4 г), в/в инфузия в течение 15 минут |
| Адьювантные препараты | Кетамин (калипсол®) Габапентин (нейронтин®) | 0,15-0,25 мг/кг в/в 300-600 мг peros, 1200 мг/сут |
| Местные анестетики | Лидокаин 2%  Бупивакаин (маркаин®) 0,25%, 0,5%  Ропивакаин (наропин®) 0,2%, 0,75%, 1% | (800 мг суточная)\* (400 мг суточная)\*  (670 мг суточная)\*  \* Инфильтрация краев раны, интраплевральное введение, продленная блокада периферических нервов и сплетений, продленная эпидуральная анальгезия |

Таблица 4. Возможные побочные эффекты опиоидных анальгетиков

|  |  |
| --- | --- |
| Дыхательная система | Угнетение дыхания, кашлевого рефлекса, бронхоконстрикция |
| ЦНС | Седация, эйфория (возможна дисфория), тошнота, рвота, миоз, мышечная ригидность, миоклонус, судороги |
| Сердечно-сосудистая система | Вазодилятация, брадикардия, депрессия миокарда |
| Мочевыделительная система | Затруднения мочеиспускания |
| ЖКТ | Замедленная эвакуация содержимого желудка, запоры, спазм сфинктера Одди |
| Зуд | Наиболее часто при использовании морфина |
| Аллергические реакции | Истинные аллергические реакции крайне редки |

Опиоидная анальгезия.

Опиоды оказывают агонистическое действие на опиоидные рецепторы, большинство которых локализовано в пределах ЦНС. Различают три основных типа рецепторов – мю (μ), дельта (δ) и каппа (κ) – рецепторы. По способности воздействовать на опиоидные рецепторы все опиоидные анальгетики делят на:

1) агонисты – которые связываются с опиоидными рецепторами и стимулируют их,

2) антагонисты – связываются с опиоидными рецепторами, но не стимулируют их, могут нивелировать эффект агонистов,

3) частичные агонисты – препараты, которые стимулируют опиоидные рецепторы, но обладают «потолочным» эффектом, т.е. оказывают менее выраженное анальгетическое действие, в сравнении с агонистами,

4) агонисты-антагонисты – препараты, которые оказывают агонистическое действие в отношении опиоидных рецепторов какого-то одного типа и антагонистическое в отношении других.

Препарат трамадол, который традиционно рассматривается среди опиоидных анальгетиков, строго говоря, к ним не относится. Правильнее называть его анальгетиком центрального действия, механизм которого частично обусловлен воздействием на опиоидные рецепторы.

Анальгезия является основным позитивным эффектом опиоидных анальгетиков, механизмы которого связаны, преимущественно, с активацией μ- и частично δ-рецепторов. Все «чистые» агонисты μ-рецепторов способны оказывать анальгетическое действие, степень выраженности которого должна быть сходной при условии их применения в эквианальгетических дозировках. В частности, эффекту 10 мг морфина должен соответствовать эффект 20 мг промедола или 100 мг трамадола. В то же время, имеет место индивидуальная вариабельность чувствительности отдельных пациентов к тем или иным опиоидным анальгетикам. Опиоидные анальгетики обеспечивают только антиноцицептивный эффект, но не препятствуют развитию гиперальгезии.

Большинство опиоидов имеет сходные побочные эффекты, которые тоже преимущественно обусловлены активацией μ-рецепторов (таб.4).

Таблица 4. Возможные побочные эффекты опиоидных анальгетиков

|  |  |
| --- | --- |
| Дыхательная система | Угнетение дыхания, кашлевого рефлекса, бронхоконстрикция |
| ЦНС | Седация, эйфория (возможна дисфория), тошнота, рвота, миоз, мышечная ригидность, миоклонус, судороги |
| Сердечно-сосудистая система | Вазодилятация, брадикардия, депрессия миокарда |
| Мочевыделительная система | Затруднения мочеиспускания |
| ЖКТ | Замедленная эвакуация содержимого желудка, запоры, спазм сфинктера Одди |
| Зуд | Наиболее часто при использовании морфина |
| Аллергические реакции | Истинные аллергические реакции крайне редки |

Наиболее эффективные попытки улучшения качества послеоперационной опиоидной анальгезии основаны на оптимизации способов введения препаратов. Самым современным методом является контролируемая пациентом внутривенная анальгезия (КПВА), в наибольшей степени ориентированная на индивидуальные потребности пациента в обезболивании. При необходимости, нажав на кнопку дистанционного устройства, пациент сам себе вводит дополнительный болюс анальгетика (обычно 2 мг морфина), что придает ему ощущения независимости и уверенности, а также облегчает работу среднего медперсонала. Данная методика характеризуются высокой эффективностью и сравнительной безопасностью. По данном уже упоминавшегося крупного британского исследования, частота снижения насыщения капиллярной крови кислородом при КПВА опиодами составила 11,5%, а при их внутримышечном введении – 37% (Dolin S., Cashman J.,2002). Перспективы контролируемой пациентом опиоидной анальгезии в нашей стране ограничены проблемами учета и списывания опиоидных анальгетиков.

Традиционно системное введение опиоидных анальгетиков рассматривалось в качестве основы послеоперационного обезболивания. В то же время, эффективность обезболивания при традиционном назначении опиоидов в качестве монотерапии не превышает 25-30%. Проблема заключается в том, что эффективная анальгетическая доза зачастую близка к той, которая вызывает депрессию дыхания.

Кроме того, по мнению ряда зарубежных специалистов, послеоперационное назначение опиоидных анальгетиков ассоциируется с увеличением числа осложнений послеоперационного периода, а также увеличивает стоимость пребывания пациента в клинике (Wheeler M et al.,2002, Oderda G.,2003). Известнейший специалист в области патофизиологии периоперационного периода, датский профессор-хирург Хенрик Келет в последние годы неоднократно высказывал идеи о необходимости разработки безопиоидных или практически безопиоидных методик послеоперационного обезболивания, которые способствуют ранней послеоперационной реабилитации пациентов (Kehlet H.,2006).

На сегодняшний день доказано, что опиоиды активируют не только антиноцицептивную систему, но и вызывают стойкую активацию ноцицептивной системы. Последняя проявляется центральной сенситизацией, основой которой является активация возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) на уровне NMDA -рецепторов. Воздействие на μ-опиоидные рецепторы инициирует активацию NMDA-рецепторов за счет удаления блокирующих ионов Mg2+ из их рецепторных каналов. Этому процессу способствует активация протеинкиназы С. Проноцицептивная активация превосходит по своей интенсивности активность ноцицептивных тормозных систем. Таким образом, опиоидные анальгетики сами по себе способны индуцировать отсроченную гиперальгезию, вплоть до развития аллодинии (болевое восприятие неболевых стимулов). Можно сказать, что они оказывают на ноцицепцию два противоположных эффекта: на начальном этапе доминирует анальгезия, которая позднее замещается гиперальгезией.

В заключение приведем некоторые постулаты доказательной медицины, касающиеся послеоперационного назначения опиоидных анальгетиков (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 3-rd edition, 2010):

1. Опиоиды в высоких дозах способны индуцировать гиперальгезию (уровень доказательности I)

2. При лечении острой боли один опиоидный анальгетик не имеет преимуществ перед другим, хотя отдельные опиоиды могут иметь определенные преимущества у тех или иных пациентов (уровень доказательности II)

3. Частота значимых побочных эффектов опиоидов имеет дозозависимый характер (уровень доказательности II)

4. Возраст пациента в большей степени, чем его вес, определяет потребность в опиоидных анальгетиках, хотя существует индивидуальная вариабельность (уровень доказательности IV)

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).**

Важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах периферической и центральной сенситизации является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли НПВП.

Как известно, НПВП являются мощными ингибиторами синтеза простагландина за счет воздействия на активность циклооксигеназы. Простагландин Е2 (ПГЕ2) образуется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов малого диаметра, вызывает вазодилятацию и участвует в формировании гиперальгезии. В синтезе ПГЕ2 участвует циклооксигеназа (ЦОГ) как 1-го, так и 2-го типа. Концентрация ПГЕ2 в тканях существенно возрастает по мере развития болевого синдрома. Воспалительная реакция травмированных тканей стимулирует активность ЦОГ-2 и в задних рогах спинного мозга, что приводит к повышению концентрации ПГЕ2 в СМЖ. Активация ПГЕ2 простагландиновых рецепторов задних рогов спинного мозга усиливает открытие N-метил-D-аспартат (NMDA) каналов глутаматом, что повышает возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга.

Сами по себе простагландины не являются значимыми медиаторами боли, тем не менее, они участвуют в процессе формирования гиперальгезии за счет способности сенситизировать периферические ноцицепторы к действию различных медиаторов боли (брадикинина, гистамина и др.). Таким образом, НПВП, в отличие от опиоидных анальгетиков, являются препаратами патогенетической терапии острой послеоперационной боли.

НПВП рассматриваются как препараты с преимущественно периферическим механизмом действия. Однако есть мнение, что их анальгетический эффект отчасти обусловлен центральным эффектом (Malmberg A., Yaksh T.,1992, Eisenach J et al.,2002). В экспериментальных исследованиях показано, что интратекальное введение НПВП характеризуется в 100 раз более мощным анальгетическим и антигиперальгезивным эффектом, в сравнении с системным (Malmberg A., Yaksh T.,1992). Необходимо подчеркнуть, что в клинической практике эти препараты ни в коем случае не могут вводиться интратекально или эпидурально.

Известно, что для того чтобы препарат, введенный внутримышечно или внутривенно, оказывал действие на ЦНС, он должен преодолеть гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) в клинически значимых концентрациях. Физико-химические свойства НПВП сами по себе являются предпосылкой их плохого проникновения через ГЭБ. Препараты могут преодолевать ГЭБ за счет пассивной диффузии или активного транспорта. В частности, кеторолак имеет маленькую молекулу с липофильными свойствами, которая, теоретически, должна диффундировать через ГЭБ. Однако проблема заключается в том, что в плазме препарат ионизируется и активно связывается с белками (>99%), что существенно затрудняет его диффузию.

Производный пропионовой кислоты кетопрофен характеризуются большей способностью пенетрировать ГЭБ. Внутривенное введение кетопрофена 1 мг/кг сопровождается появлением его в спинномозговой жидкости (СМЖ) в средней концентрации 8 мкг/л, причем со временем содержание препарата постепенно увеличивается. При в/в введении кеторолака в дозе 0,5 мг/кг в течение 5 минут, он был обнаружен только в ⅔ образцов СМЖ, его концентрация в СМЖ варьировала в пределах 0,2 – 7,6 мкг/л.

Тем не менее, максимальная концентрация кеторолака в СМЖ обычно определяется на 25-32-й минутах после в/в инъекции, что приблизительно соответствует времени развития максимального анальгетического эффекта препарата (15-20 минут). Из этого можно предположить, что подавление активности ЦОГ на уровне спинного мозга играет определенную роль в механизмах действия кеторолака. В экспериментальных исследованиях было показано, что после операционной травмы содержание ЦОГ-1 в спинном мозге существенно возрастает и подавление ее активности способствует снижению интенсивности послеоперационного болевого синдрома.

Из препаратов, имеющих форму для парентерального введения и подавляющих активность циклооксигеназы как 1-го, так и 2-го типа, наибольшее применение находят кеторолак, диклофенак и кетопрофен (см. таблицу 3), включенные во все европейские рекомендации и протоколы послеоперационного обезболивания. В экспериментальных исследованиях было показано, что неселективные НПВС, подавляющие активность как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1, оказывают более выраженный анальгетический и антигиперальгезивный эффект, в сравнении с селективными ингибиторами ЦОГ-2. Данный факт объясняется существенным повышением активности не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1 в ответ на повреждение периферических тканей. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 включены в стандарты и протоколы послеоперационного обезболивания большинства западных стран, однако в РФ с этой целью они практически не применяются.

С точки зрения патофизиологии острой боли оптимальным считается введение 1-й дозы НПВП за 20-30 минут до кожного разреза (принцип предупреждающей анальгезии). Такая методика позволяет существенно снизить интенсивность боли и потребность в послеоперационном назначении опиоидных анальгетиков. Однако действие однократной инъекции является непродолжительным. Оптимизированная предупреждающая аналгезия должна включать назначение НПВП в пред-, интра- и послеоперационном периоде. В исследованиях на добровольцах выявлена способность НПВС, в частности кеторолака в дозе 60 мг в/в, уменьшать площадь зоны гиперальгезии (сниженных болевых порогов) вокруг экспериментальной термической травмы, и, следовательно, снижать интенсивность боли. От величины зоны гиперальгезии напрямую зависит интенсивность острой послеоперационной боли, а также вероятность ее трансформации в хронический болевой синдром.

При сочетанном назначении с опиоидными анальгетиками НПВП позволяют снизить их эффективную суточную дозу на 38-40% (опиоид-сберегающий эффект), а также снизить частоту ряда присущих опиоидам побочных эффектов. В частности, частота послеоперационной тошноты и рвоты снижается на 30%, избыточной седации – на 29% (Marret E et al.,2005). При этом НПВП не оказывают влияния на кожный зуд, затруднения мочеиспускания, угнетение дыхания.

Безопасность применения НПВП с целью послеоперационного обезболивания.

Одним из основных сдерживающих факторов послеоперационного назначения НПВС является гипотетическая вероятность возникновения присущих им осложнений (повышенная кровоточивость тканей, ульцерогенное действие, нефротоксический эффект). Следует признать, что подавляющее большинство вышеуказанных побочных эффектов относится к длительному применению НПВС (в частности, в ревматологии). При назначении НПВС с целью послеоперационного обезболивания (чаще всего, не более 3-х суток), они являются казуистическими.

Вопросы безопасности использования НПВП в послеоперационном периоде во многом были закрыты мультицентровым исследованием Forrest J et al. (2002), включившем 49 клиник восьми стран Европы (табл.5).

Таблица 5. Побочные эффекты НПВП, применяемых с целью послеоперационного обезболивания (Forrest J et al.,2002)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Побочные эффекты | Кеторолак (5.634 пациента) | Диклофенак, кетопрофен (5.611 пациентов) |
| Повышенная кровоточивость ран | 61 (1,1%) | 56 (1,0%) |
| Желудочно-кишечные кровотечения | 0 | 4 (0,1%) |
| Острая почечная недостаточность | 3 (0,1%) | 3(0,1%) |
| Аллергические реакции | 5 (0,1%) | 7 (0,1%) |

По данным вышеуказанного исследования, клинически значимые побочные эффекты НПВП были отмечены у 155 пациентов из 11.245 (1,4%). Наиболее часто наблюдали повышенную кровоточивость операционной раны – 1,04%. Вероятность данного осложнения увеличивалась в 3,05 раз на фоне параллельного назначения антикоагулянтов (выше риск при использовании нефракционированного гепарина, в сравнении с низкомолекулярными гепаринами).

**Парацетамол.**

Механизм действия парацетамола отличается от НПВП, в частности, он практически не оказывает влияния на активность циклооксигеназы в периферических тканях, а является препаратом центрального действия. Вероятные механизмы этого действия включают: а) подавление активности ЦОГ-2 в ЦНС (профилактика развития вторичной гиперальгезии), б) подавление активности ЦОГ-3 (существование которой предполагается и которая, видимо, обладает селективной чувствительностью к парацетамолу), в) усиление активности нисходящих тормозных серотонинергических путей. Парацетамол препятствует продукции простагландина на уровне клеточной транскрипции, т.е. вне зависимости от уровня активности ЦОГ.

Появление внутривенной формы парацетамола (перфалган®) существенно повысило ценность и расширило показания к применению препарата в качестве базисного компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии. Внутривенный парацетамол превосходит таблетированные формы по безопасности, поскольку характеризуется более предсказуемой плазменной концентрацией в раннем послеоперационном периоде.

В настоящее время в Европе парацетамол в послеоперационном периоде получают 90-95% пациентов. Обычно препарат вводят внутривенно во время операции, примерно за 30 минут до ее окончания, что обеспечивает спокойное, безболезненное пробуждение. Как мы уже упоминали, отсутствие боли в течение первых 4-5 часов после операции положительно влияет на последующую динамику болевого синдрома. Повторно 1 г парацетамола вводят через 4 часа, а затем каждые 6 часов (максимальная доза 4 г в сутки). Через 1-3 дня применения внутривенного парацетамола пациентов переводят на его пероральную форму, которая является основным анальгетиком, назначаемым при выписке из клиники.

Приведем некоторые данные доказательной медицины, касающиеся эффективности и целесообразности применения НПВП и парацетамола (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 3-rd edition, 2010).

1. Парацетамол является эффективным анальгетиком для лечения острой боли, частота побочных эффектов сопоставима с таковой плацебо (уровень доказательности I, Кокрановский обзор)

2. НПВС являются эффективными препаратами для лечения острой боли, боли в пояснице, острой почечной колики (уровень доказательности I, Кокрановский обзор)

3. Комбинация НПВС с парацетамолом повышает качество обезболивания в сравнении с использованием парацетамола в «чистом» виде (уровень доказательности I)

4. Парацетамол, НПВП и ингибиторы ЦОГ-2 являются важнейшими компонентами мультимодальной анальгезии (доказательства II-го уровня)

**Препараты, оказывающие действие на NMDA-рецепторы.**

Активация NMDA-рецепторов спинного мозга является ключевым фактором в генезе острой и хронической боли. В связи с этим, особый интерес представляет использование в схемах периоперационного обезболивания препаратов с антигиперальгезивным действием, к которым относятся препараты, механизмы действия которых направлены на NMDA-рецепторный комплекс. Из них в российских клиниках доступны кетамин, габапентин и сульфат магния.

**Кетамин.**

Внутривенный анестетик кетамин был синтезирован еще в 1962 году, однако свойства неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов, способного препятствовать развитию гипералгезии, были выявлены у него лишь в 1990 году. Кетамин связывается с фенциклидиновыми рецепторами внутренней поверхности каналов NMDA-рецепторов. Таким образом, он препятствует формированию гипервозбудимости спинальных нейронов, подавляя прогрессирующее повышение числа ноцицептивных нейрональных ответов (феномен взвинчивания нейрональной активности, в англоязычной литературе - «wind-up»), снижая временную потенциацию и суммацию боли. При уже сформировавшейся сенситизации кетамин уменьшает обусловленные активацией NMDA-рецепторов изменения трансмиссии ноцицептивных стимулов, и, таким образом, препятствует развитию гиперальгезии.

Кроме того, кетамин повышает эффективность собственной антиноцицепции организма, воздействуя, в частности, на моноаминергические механизмы. Есть данные, что кетамин действует и на структуры головного мозга, ответственные за перцепцию боли, болевую память, а также боль-модулирующие функции. Позитронно-эмиссионная томография с использованием меченых изотопов кетамина показала высокую степень их связывания со структурами таламуса, коры и лимбической системы.

NMDA-рецепторный антагонист кетамин не только предупреждает развитие ранней гиперальгезии, но и усиливает анальгетический эффект опиоидов. В эксперименте было продемонстрировано, что предшествующее назначение фентанила снижает анальгетический потенциал назначенного после этого морфина. Превентивное (до фентанила) введение кетамина усиливает анальгетический эффект фентанила и восстанавливает исходный анальгетический потенциал морфина. Очевидно, это происходит за счет нейтрализации кетамином NMDA-опосредованных механизмов, препятствующих полному проявлению анальгетического эффекта при стимуляции опиоидных рецепторов. Более того, кетамин способен снизить выраженность гиперальгезии, индуцированной введением налоксона. В ряде клинических исследований показано, что в/в введение кетамина в дозе 0,5 мг/кг до начала операции с последующей внутривенной инфузией со скоростью 2-5 мкг/кг/мин в течение операции и 48-72 часов послеоперационного периода достоверно уменьшает площадь зоны механической гиперальгезии, а также снижает частоту и выраженность болевых ощущений спустя 1 неделю, 1 месяц и 1 год после перенесенного хирургического вмешательства. Можно сделать вывод, что использование относительно больших доз опиоидных анальгетиков короткого действия во время операции без добавления малых доз кетамина опасно формированием хронического послеоперационного болевого синдрома.

Систематизированный обзор исследований, оценивавших предупреждающее влияние кетамина на формирование послеоперационного болевого синдрома, был выполнен McCartney C с соавт. в 2004 году на основании анализа публикаций, представленных в базах данных «MEDLINE» (1966-2003 гг.) и «EMBASE» (1985-2003 гг.). Критериям включения отвечали 24 исследования, используемые дозы варьировали от 0,15 до 1 мг/кг. В 14 из 24 (58%) работ было подтвержден превентивный эффект кетамина в отношении развития послеоперационного болевого синдрома.

Согласно Кокрановскому обзору Bell R et al.(2006 год, 37 исследований, из них 27 с позитивным результатом), использование малых доз кетамина снижает потребность в морфине в первые 24 часа после операции. Целесообразность использования кетамина в схемах послеоперационного обезболивания подтверждена данными доказательной медицины (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 3-rd edition, 2010).

1. Периоперационное применение низких доз кетамина в сочетании с контролируемой пациентом анальгезией морфином характеризуется морфин-сберегающим эффектом и снижением частоты послеоперационной тошноты и рвоты (уровень доказательности I, Кокрановский обзор).

2. Кетамин способен повысить качество послеоперационного обезболивания при острой интенсивной боли, резистентной к действию опиоидов (уровень доказательности II).

3. Основной эффект низких доз кетамина можно охарактеризовать как «антигиперальгезивный», «антиаллодинический», «антитолерантный», в большей степени, чем непосредственно анальгетический.

**Антиконвульсанты. Габапентин.**

Габапентин был внедрен в клиническую практику в 1993 году в качестве противосудорожного препарата второго поколения. Вскоре была выявлена его эффективность в лечении ряда хронических нейрогенных болевых синдромов. За последние годы выполнен ряд исследований, продемонстрировавших положительное влияние габапентина на острую послеоперационную боль, его анксиолитическое действие, снижение риска формирования хронического болевого синдрома. Установлено, что послеоперационная боль имеет как ноцицептивный, так и нейропатический компоненты (Woolf C., Max M.,2001). Последний обусловлен повреждением нервных волокон во время операций. Выявлены некоторые общие патофизиологические механизмы, связывающие острые и хронические болевые синдромы. В частности, аллодиния и гиперальгезия являются ключевыми признаками боли нейропатической, однако эти феномены зачастую выявляются и у пациентов, перенесших хирургические вмешательства или получивших травмы. Сенситизация нейронов задних рогов спинного мозга, являющаяся основным механизмом формирования нейрогенных болевых синдромов, продемонстрирована и на моделях острой боли. Каковы механизмы анальгетического действия препарата? Антиноцицептивный эффект обусловлен связыванием препарата с альфа2-дельта субъединицами пресинаптических потенциал-зависимых Са2+-каналов нейронов задних рогов спинного мозга, функциональная активность и количество которых резко увеличивается при повреждении периферических тканей. Активация α2δ-субъединиц усиливает поток ионов Са2+ по кальциевым каналам и удлиняет деполяризацию. Повышенный вход ионов Са2+ в клетку увеличивает высвобождение глутамата и субстанции Р из нервных окончаний. При этом активируются NMDA-рецепторы и развивается феномен «взвинчивания». В результате блокады габапентином α2δ-субъединиц снижается вхождение ионов кальция в нервные окончания и высвобождение нейротрансмиттеров. Таким образом, антигиперальгезивный эффект габапентина обусловлен снижением глутаминергической передачи на уровне спинного мозга и подавлением активности потенциал-зависимых Са2+-каналов, что в совокупности снижает синаптическую передачу. Другие клеточные механизмы, вероятно участвующие в реализации анальгетического эффекта габапентина, включают воздействие на NMDA-рецепторы, Na+-каналы, моноаминергические проводящие пути и опиоидную систему. Помимо прямого анальгетического действия, габапентин обладает способностью предотвращать развитие острой толерантности к опиоидам, а также устранять уже развившуюся толерантность. В частности, в экспериментальных условиях было продемонстрировано свойство габапентина подавлять развитие толерантности к морфину. Габапентин препятствует развитию вторичной гиперальгезии и уменьшает площадь зоны гиперальгезии вокруг операционной раны. Пролонгированное назначение габапентина в течение 2-3-х недель после операции снижает риск формирования хронического послеоперационного болевого синдрома. Чаще всего препарат назначают за 1-2 часа до операции per os. Длительность послеоперационного назначения, очевидно, должна определяться травматичностью хирургического вмешательства. Мета-анализ Tiippana E et al. (2007) выявил целесообразность предоперационного однократного назначения габапентина для снижения интенсивности послеоперационной боли и потребности в анальгетиках. В различных исследованиях было установлено, что назначение от 300 до 1200 мг габапентина per os снижает потребность в морфине от 20 до 60%.

Clivatti J c соавторами осуществили анализ всех клинических рандомизированных исследований (26, 1020 пациентов), выполненных в 2002-2007 гг., и оценивавших влияние габапентина на формирование послеоперационного болевого синдрома. Большинство пациентов получало однократную дозу препарата (от 300 до 1200 мг) в интервале от 30 минут до 2-х часов перед операцией. В ряде исследований препарат назначали за 24 часа до операции и продолжали применять в течение 10 суток. Суточная доза составляла от 1200 до 1800 мг. Значимое снижение интенсивности боли было отмечено у 75% пациентов, получавших габапентин однократно и 55,6% получавших длительно. Потребление опиоидов было снижено у 82,4% пациентов при однократном приеме и 77,8% при длительном приеме препарата. Из побочных эффектов чаще всего отмечались головокружение и избыточная седация.

Имеются доказательные данные (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 3-rd edition, 2010) о том, что: Периоперационное назначение габапентиноидов (габапентина, прегабалина) снижает интенсивность послеоперационной боли и потребность в опиоидах, а также снижает частоту послеоперационной тошноты, кожного зуда и затруднений мочеиспускания (уровень доказательности I).

**Регионарная анальгезия.**

Важнейшей задачей мультимодальной анальгезии является прерывание афферентного потока ноцицепептивных стимулов от периферических болевых рецепторов в органах и тканях к сегментарным структурам ЦНС (задним рогам спинного мозга). Эта задача может быть успешно решена при помощи различных методов регионарной анальгезии (РА). Все более широкое внедрение РА в схемы послеоперационного обезболивания обусловлено: а) самой высокой эффективность анальгезии из всех существующих методов, б) осознанием специалистами их положительного влияния на патофизиологию раннего послеоперационного периода, в) возросшим уровнем безопасности применения данных методов. Огромную роль в расширении применения методов РА сыграло появление в российских клиниках современных местных анестетиков (МА) длительного действия, в частности, бупивакаина и ропивакаина, а также одноразовых средств их доставки к органам и тканям.

**Эпидуральная анальгезия (ЭА).**

ЭА в нашей стране занимает ключевую позицию среди всех регионарных методов послеоперационного обезболивания при операциях высокой травматичности. Показанием для проведения ЭА является выполнение хирургических вмешательств высокой травматичности, сопровождающихся интенсивным и длительным послеоперационным болевым синдромом. К ним относят открытые операции на органах верхнего этажа брюшной полости (гастрэктомии, резекции желудка, гастро-панкреатодуоденальные резекции, резекции пищевода), операции из торакотомического доступа, операции на брюшной аорте, операции эндопротезирования крупных суставов, некоторые урологические операции и т.д. Не показано выполнение ЭА при операциях низкой травматичности, в частности, лапароскопических и торакоскопических вмешательствах.

Противопоказания для ЭА.

Противопоказания для ЭА могут быть абсолютными и относительными.

К абсолютным относят:

а) отказ пациента,

б) наличие гнойничковых поражений кожи в месте предполагаемой пункции,

в) выраженную не корригированную гиповолемию,

г) шок любой этиологии.

Относительные противопоказания включают:

а) сепсис с верифицированной или предполагаемой бактериемией,

б) сопутствующие или ранее перенесенные неврологические заболевания с сохраняющимся неврологическим дефицитом,

в) выраженную гипокоагуляцию (в т.ч. обусловленную приемом антикоагулянтов), тромбоцитопению ≤100.000.

С точки зрения современных требований к адекватности интра- и послеоперационной антиноцицептивной защиты организма при абсолютном большинстве хирургических вмешательств рекомендуется пункция и катетеризация эпидурального пространства на грудном уровне (табл.6). Поясничная ЭА показана лишь при операциях на нижних конечностях и обезболивании родов.

Таблица 6. Рекомендуемые уровни пункции и катетеризации ЭП при различных типах хирургических вмешательств

|  |  |
| --- | --- |
| Хирургическое вмешательство | Уровень пункции |
| Аорто-коронарное шунтирование | Тh4-С7 |
| Торакотомия | Th6-8 |
| Резекция и пластика пищевода | Тh7-9 |
| Верхний этаж брюшной полости | Тh8-9 |
| Операции на толстом кишечнике | Th10-12 |
| Пангистерэктомия | Th10-12 |
| Радикальная простатэктомия | Th10-12 |
| Нижние конечности | L2-3 |

Для введения в эпидуральное пространство в РФ разрешены местные анестетики и опиоидные анальгетики (морфин, фентанил).

ЭА с использованием МА особенно эффективна для купирования динамической боли, связанной с активацией пациентов. При послеоперационной ЭА введение МА осуществляется небольшими болюсами (5-6 мл 0,5% бупивакаина или 0,75% ропивакаина), в режиме «шаг за шагом», с ориентацией на анальгетический эффект, гемодинамические показатели и т.д., или же в режиме непрерывной инфузии (ропивакаин 0,2%) со скоростью 8-14 мл/ час (табл.7).

Преимущества эпидуральной инфузии МА по сравнению с болюсным режимом введения:

• Стабильный уровень анальгезии

• Отсутствие выраженных изменений гемодинамики

• Меньшая выраженность моторной блокады или ее полное отсутствие

• Минимальный риск инфицирования эпидурального катетера

Таблица 7. Рекомендации по дозированию МА при проведении продленной эпидуральной анальгезии (на основании инструкций по применению лекарственных препаратов)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Местный анестетик | концентрация | Доза (мг) | Начало действия (мин) | Длительность (час) |
| Бупивакаин (маркаин®) | 0,5% (5 мг в 1 мл), | Болюс 75-100 на поясничном уровне,  25-50 на грудном уровне | 15 – 30    10 – 15 | 2-3  2-3 |
| Ропивакаин (наропин®) | 0,2% (2 мг в 1 мл) | Болюс 20-40, инфузия от 12 до 28 мг/час (6-14 мл/час) | 10 – 15 | При болюсном введении - 0,5 – 1,5 |

Для купирования острого послеоперационного болевого синдрома чаще практикуется сочетанное эпидуральное введение МА и опиоидов, нежели инфузия МА в чистом виде. Бывают ситуации, когда предпочтительна эпидуральная инфузия исключительно МА: например, у пациентов с выраженным синдромом сонного апное, а также у тех, кто получает опиоидные анальгетики каким-то иным путем (внутримышечно, или внутривенно). Эпидуральная анальгезия с использованием исключительно опиоидных анальгетиков (табл.8) способна обеспечить высокое качество обезболивания, однако она не оказывает позитивного влияния на течение послеоперационного периода, в сравнении с ЭА местными анестетиками. При эпидуральном введении опиоиды вызывают анальгетический эффект за счет блокады опиатных рецепторов задних рогов спинного мозга. Часть введенного в эпидуральное пространство препарата абсорбируется расположенными там сосудами и попадает в системный кровоток, часть задерживается в жировой клетчатке, часть проникает через мозговые оболочки в спинно-мозговую жидкость. От количества абсорбированного препарата зависит не только анальгетическое действие, но и выраженность побочных эффектов. При использовании липофильных опиоидных анальгетиков (фентанил) достигается более высокая концентрация в плазме, по сравнению с гидрофильными препаратами. Из спинно-мозговой жидкости (СМЖ) определенная часть опиоидного анальгетика проникает в спинной мозг. С перемещением СМЖ, которое осуществляется преимущественно в краниальном направлении, осуществляется перенос препарата к дистальным от точки введения опиатным рецепторам. Краниальное распределение опиоидных анальгетиков в СМЖ создает опасность угнетения дыхания при достижении ими ствола головного мозга.

Таблица 8. Дозирование опиоидных анальгетиков при эпидуральном введении и характеристика их анальгетического эффекта

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Опиоидные анальгетики | Болюс (мг)\* | Развитие эффекта (мин.) | Максимальный эффект (мин) | Длительность анальгезии при болюсном введении (час)\*\* | Скорость инфузии (мкг/час) | растворимость в жирах |
| Морфин | 1-6 | 20-30 | 30-60 | 6-24 | \*\*\* | 1 |
| Фентанил | 0,025-0,1 | 5-10 | 10-20 | 1-4 | 8,3-12,5 | 813 |

\* - величина дозы зависит от возраста пациента, наличия сопутствующей патологии и т.д.

\*\* - длительность анальгезии очень вариабельна, при увеличении болюсной дозы она существенно увеличивается.

\*\*\* - посредством инфузии обычно вводятся липофильные опиоиды относительно короткого действия (фентанил, суфентанил). Гидрофильные опиоиды длительного действия чаще вводятся болюсно.

Эффективность ЭА как метода послеоперационного обезболивания подтверждена данными мультицентровых контролируемых исследований. Мета-анализ результатов исследований, представленных в базе данных «Medline» с 1966 по 2002 год, свидетельствует о более высокой эффективности продленной послеоперационной ЭА по сравнению с системным введением опиоидных анальгетиков (Block B., 2003, доказательства I-го уровня, Кокрановская база данных).

Кроме того, послеоперационная ЭА оказывает позитивное влияние на течение послеоперационного периода.

Суммировать преимущества ЭА в послеоперационном периоде с точки зрения доказательной медицины (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 3-rd edition, 2010) можно следующим образом:

1. Грудная эпидуральная анальгезия после операций на брюшной аорте сокращает длительность интубации трахеи и ИВЛ, а также риск острого инфаркта миокарда, острой дыхательной недостаточности, осложнений со стороны ЖКТ (уровень доказательности I, Кокрановский обзор).

2. После операций всех типов эпидуральная анальгезия обеспечивает более высокое качество обезболивания в сравнении с прочими парентеральными способами введения опиоидных анальгетиков (включая КПА) (уровень доказательности I, Кокрановский обзор).

3. Высокая грудная эпидуральная анальгезия при операциях аорто-коронарного шунтирования снижает длительность интубации трахеи, интенсивность послеоперационной боли, частоту нарушений ритма, легочных осложнений, в сравнении с внутривенной опиоидной анальгезией (уровень доказательности I).

4. Эпидуральная анальгезия местными анестетиками улучшает оксигенацию и снижает частоту легочных осложнений (в т.ч. инфекционных), в сравнении с парентеральным введением опиоидных анальгетиков (уровень доказательности I).

5. Грудная эпидуральная анальгезия ускоряет восстановление нормальной функции ЖКТ после операций на органах брюшной полости (уровень доказательности I).

6. Грудная эпидуральная анальгезия, проводимая не менее 24 часов, снижает частоту послеоперационного острого инфаркта миокарда (уровень доказательности I).

7. Послеоперационная эпидуральная анальгезия не повышает риск несостоятельности анастомозов после операций на кишечнике (уровень доказательности I).

8. Грудная эпидуральная анальгезия снижает потребность в проведении ИВЛ (уровень доказательности I), а также риск развития пневмонии (уровень доказательности II) у пациентов с множественными переломами ребер.

9. Сочетание грудной эпидуральной анальгезии местными анестетиками с нутритивной поддержкой предотвращает потери белка после операций на органах верхнего этажа брюшной полости (уровень доказательности II).

**Блокады периферических нервов и сплетений.**

Блокады периферических нервов и сплетений обеспечивают прекрасный анальгетический эффект, не оказывая влияния на уровень сознания, не угнетая дыхание и гемодинамику. Кроме того, они выгодны с экономической точки зрения.

Наибольшее применение имеют блокады плечевого сплетения после операций на верхней конечности, блокады бедренного и седалищного нервов после операций на нижних конечностях, а также паравертебральная блокада.

Имеются доказательные данные о том, что продленная блокада плечевого сплетения из межлестничного доступа характеризуется более высоким качеством анальгезии и удовлетворенности пациентов после операций на плече и плечевом суставе, по сравнению с внутривенным введением опиоидных анальгетиков (доказательства II уровня).

В то же время, в настоящий момент не имеется доказательных данных об эффективности продленной послеоперационной блокады плечевого сплетения из подмышечного доступа у пациентов, перенесших операции на дистальной части верхней конечности.

Продленная блокада бедренного нерва (часто именуемая как блок 3-в-1, поскольку при введении катетера в фасциальный футляр бедренного нерва появляется возможность одновременно блокировать боковой кожный нерв бедра и запирательный нерв) обеспечивает более высокое качество анальгезии и создает оптимальные условия для ранней реабилитации пациентов, по сравнению с внутривенным введением морфина (доказательства II-го уровня) у пациентов, перенесших травматичные ортопедические операции, в т.ч. эндопротезирования крупных суставов. Она характеризуется меньшей частотой тошноты и рвоты, по сравнению с внутривенной опиоидной анальгезией, а также меньшим влиянием на показатели центральной гемодинамики и способность самостоятельного мочеиспускания, по сравнению с ЭА.

После операций на голени и стопе продленная блокада седалищного нерва в подколенной ямке обеспечивает более высокое качество обезболивания и минимум побочных эффектов по сравнению с анальгезией опиоидами (доказательства II-го уровня).

Кроме того, определенное клиническое применение имеют методики внутрисуставного введения местных анестетиков и анальгетиков, а также инфильтрация и орошение краев раны растворами МА.

Имеются данные о недостаточной эффективности внутрисуставного введения местных анестетиков для обезболивания после операций восстановления связочного аппарата коленного сустава (доказательства I-го уровня). Блокада бедренного нерва является более эффективным, по сравнению с внутрисуставным введением МА, методом обезболивания у пациентов, перенесших артроскопические реконструктивные операции (доказательства II-го уровня).

У пациентов, перенесших артроскопические операции на коленном суставе, умеренный анальгетический эффект (длительностью до 24 часов) может быть достигнут внутрисуставным введением опиоидных анальгетиков, в частности, морфина в дозе не менее 5 мг (доказательства I-го уровня). Внутрисуставное введение опиоидов не обеспечивает адекватной анальгезии у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава.

Инфильтрация краев раны МА длительного действия (ропивакаина или бупивакаина) удлиняет время первого требования анальгетика в послеоперационном периоде. Данная методика особенно эффективна при операциях по поводу паховых грыж, когда безболевой период может достигать 7 часов.

Длительная инфузия растворов в течение 24-48 часов через катетер, установленный в ране, мало эффективна в абдоминальной хирургии, однако способна повысить качество обезболивания и снизить потребность в опиоидных анальгетиках у пациентов, перенесших операции на плечевом суставе, позвоночнике, связочном аппарате коленного сустава, а также после стернотомии (доказательства II-го уровня).

Преимущества методик периферической регионарной анальгезии в послеоперационном периоде с точки зрения доказательной медицины (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 3-rd edition, 2010) можно суммировать следующим образом:

1. В сравнении с опиоидной анальгезией, продленные блокады периферических нервов (вне зависимости от локализации катетера) обеспечивают более высокое качество обезболивания, со снижением частоты тошноты и рвоты, кожного зуда, избыточной седации (уровень доказательности I).

2. В сравнении с грудной эпидуральной анальгезией, продленная паравертебральная блокада обеспечивает сопоставимый уровень обезболивания с меньшим количеством побочных эффектов (гипотензия, тошнота и рвота, затруднения мочеиспускания) (уровень доказательности I).

3. Внутрисуставное введение местных анестетиков снижает интенсивность послеоперационной боли в течение ограниченного промежутка времени (уровень доказательности I).

4. Длительная инфузия местных анестетиков через катетер, установленный в ране, снижает интенсивность послеоперационной боли (как в покое, так и при активации), потребность в опиоидах, частоту послеоперационной тошноты и рвоты, повышает удовлетворенность пациентов качеством обезболивания, не оказывает влияния на частоту раневой инфекции (уровень доказательности I).

5. Продленная блокада плечевого сплетения из межлестничного доступа обеспечивает более высокое качество обезболивания и удовлетворенность пациентов, в сравнении с внутривенной КПА опиоидами, после открытых операций на плечевом суставе (уровень доказательности II).

6. Продленная блокада бедренного нерва обеспечивает качество послеоперационного обезболивания сравнимое с эпидуральной анальгезией, но с меньшим числом побочных эффектов, после тотального эндопротезирования коленного сустава (уровень доказательности II).

**Мультимодальная анальгезия.** В настоящее время не существует идеального анальгетика или метода лечения острой послеоперационной боли. Приблизиться к решению проблемы адекватности послеоперационного обезболивания можно лишь реализуя в клинике концепцию мультимодальной анальгезии, предусматривающей одновременное назначение 2-х и более анальгетиков и / или методов обезболивания, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватной анальгезии при минимуме побочных эффектов. Мультимодальная анальгезия в настоящее время является методом выбора послеоперационного обезболивания. Ее базисом является назначение неопиоидных анальгетиков (НПВП и парацетамола), которое у пациентов с болями средней и высокой интенсивности сочетается с использованием опиоидных анальгетиков и методов регионарной анальгезии. Выбор той или иной схемы мультимодальной анальгезии определяется травматичностью хирургического вмешательства (табл. 9 и 10).

Таблица 9. Классификация хирургических вмешательств по степени травматичности

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Низкой травматичности | Средней травматичности | Высокой травматичности |
| Артроскопические операции на коленном суставе Лапароскопическая холецистэктомия Эндоскопические операции в гинекологии Флебэктомия Грыжесечения  Операции на щитовидной железе | Открытая гистерэктомия, экстирпация матки с придатками Открытая холецистэктомия Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава Остеосинтез при переломах конечностей Большинство челюстно-лицевых операций | Операции на органах верхнего этажа брюшной полости  Торакотомии Операции на аорте  Операции из люмботомического доступа Гемиколонэктомия, резекция, экстирпация прямой кишки Радикальная цистпростатэктомия Тотальное эндопротезирование коленного сустава  Ампутация конечности |

Таблица 10. Варианты схем мультимодальной анальгезии, ориентированных на травматичность хирургических вмешательств

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Операции: | До операции | Во время операции | После операции |
| Низкой травматичности | НПВП в/в или в/м за 30-40’ до начала операции | Общая анестезия и / или регионарная (от инфильтрационной до спинальной)1 | НПВП (кеторолак 30 мг в/м 2 р/сут) + парацетамол 1 г в/в инфузия в течение 15 минут 2-3 р/сут 2,3 |
| Средней травматичности | НПВП в/в или в/м за 30-40’ до начала операции | Общая анестезия и /или регионарная (от блокады периферических нервов и сплетений до комбинированной спинально-эпидуральной). За 30’ до окончания операции парацетамол 1 г в/в, инфузия в течение 15 минут | НПВП (кеторолак 30 мг в/м 2-3 р/сут) + парацетамол 1 г в/в инфузия в течение 15 минут 3-4 р/сут ± опиоидный анальгетик (трамадол 100 мг в/м или в/в 2-3 р/сут или промедол 20 мг 2 р/сут в/м) |
| Высокой травматичности | НПВП в/в или в/м за 30-40’ до начала операции | Общая анестезия с обязательным использованием регионарной (предпочтительна эпидуральная) в качестве компонента.  В схему индукции анестезии целесообразно включить кетамин болюс 0,25 мг/кг и /или габапентин 600 мг peros4  За 30’ до окончания операции парацетамол 1 г в/в, инфузия в течение 15 минут | Продленная эпидуральная анальгезия (ропивакаин 0,2% со скоростью 4-10 мл/час ± фентанил 0,1-0,3 мг/сут)5  + НПВП (кеторолак 30 мг в/м 2 р/сут) + парацетамол 1 г в/в инфузия в течение 15 минут 2-3 р/сут6,7 |

Комментарии:

1 – при операциях низкой травматичности эпидуральная анестезия не показана.

2 – не рекомендуется назначать НПВП и парацетамол в течение > 3 суток послеоперационного периода.

3 – сочетание парацетамола с НПВП достоверно повышает качество обезболивания (доказательства I-го уровня).

4 – назначение кетамина и/или габапентина характеризуется отчетливым опиоид-сберегающим эффектом, распространяющимся на послеоперационный период.

5 – ропивакаин и фентанил являются препаратами, рекомендованными Европейской Ассоциацией Регионарной Анестезии для длительной послеоперационной эпидуральной анальгезии (Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management, 2005).

6 – сочетание ЭА и НПВП подавляет белковый катаболизм и снижает потери азота в раннем послеоперационном периоде.

7 – базисная анальгезия парацетамолом и НПВП позволяет снизить скорость эпидуральной инфузии ропивакаина у пациентов с гиповолемией, т.е. избежать развития гипотонии без потери качества обезболивания.

Заключение:

Анализируя современные тенденции послеоперационного обезболивания, можно выделить следующие:

1) все более широкое применение неопиоидных анальгетиков (НПВП и парацетамола), являющихся базисом схем мультимодальной анальгезии.

2) широкое применение высокотехнологичных методов обезболивания, в частности продленной эпидуральной анальгезии посредством непрерывной инфузии местных анестетиков и опиоидов.

3) мультимодальный характер послеоперационного обезболивания, т.е. одновременное назначение нескольких препаратов и методов обезболивания, способных воздействовать на различные механизмы формирования болевого синдрома, с использованием минимальных доз и минимизацией риска побочных эффектов.

4) разработка национальных стандартов и протоколов послеоперационного обезболивания позволит приблизиться к решению проблемы его адекватности.

Рекомендуемая литература:

1. Овечкин А.М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома. Патогенетические основы и клиническое применение. // Автореф. дисс. …д-ра мед.наук. – М.,2000. – 42 С.

2. Apfelbaum J., Chen C., Mehta S. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. // Anesth.Analg. – 2003. – V.97. – P.534-540.

3. Bell R., Dahl J., Moore R. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. // Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004603.

4. Benhamou D., Berti M., Brodner G. Postoperative analgesic therapy observational survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central / southern European countries. // Pain. – 2008. – V.136. – P.134-141.

5. Block B., Liu S., Rowlingson A. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. // JAMA. – 2003. – V.290. – P.2455-2463.

6. Carr D., Goudas L. Acute pain. // Lancet. – 1999. – V.353. – P.2051-2058.

7. Clivatti J., Sakata R., Issy A. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. // Rev.Bras.Anesthesiol. – 2009. – V.59.- P.87-98.

8. Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. // Br.J.Anaesth. – 2002. – V.89.- P.409-423.

9. Eisenach J., Curry R., Hood D. Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac. // Pain. – 2002. – V.99. – P.599-604.

10. Forrest J., Kamu F., Greer I. Ketorolack, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. // Brit.J.Anaesth. – 2002. – V.88. – P.227-233.

11. Harmer M., Davies К. The effect of education, assessment and a standardized prescription on postoperative pain management. The value of clinical audit in the establishment of acute pain services. // Anaesthesia. – 1998.- V.53.- P.424-430.

12. Kehlet H., Jensen T., Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. // Lancet. – 2006. – V.367.- P.1618-1625.

13. Kehlet H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome – from here to where? // Reg.Anesth.Pain Med. – 2006. – V.31. – P.47-52.

14. Macintyre P., Scott D., Schug S. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zeland College of Anaesthetists, 3-rd edition, 2010.

15. Macrae W. Chronic postsurgical pain: 10 years on. // Br.J.Anaesth. – 2008.- V.101.- P.77-86.

16. Maier C., Nestler N., Richter H. The quality of postoperative pain management in German hospitals. // Dtsch.Arstebl.Int. – 2010. – V.107. – P.607-614.

17. Malmberg A., Yaksh T. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. // J.Pharmacol.Exp.Ther. -1992. – V.263. – P.136-146.

18. Marret E., Kurdi O., Zufferey P. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects. // Anesthesiology. – 2005. – V.102. – P.1249-1260.

19. McCartney C., Sinha A., Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. // Anesth.Analg. – 2004. – V.98. – P.1385-1400.

20. Neugebauer E., Hempel K., Sauerland S. The status of perioperative pain therapy in Germany. Results of a representative, anonymous survey of 1,000 surgical clinic. Pain Study Group. // Chirurg. – 1998. – V.69.- P.461-466.

21. Perkins F., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. // Anesthesiology.- 2000.- V.93.- P.1123-1133.

22. Polomano R., Dunwoody C., Krenzischer D. Perspective on pain management in the 21st century. // Pain Management Nurs. – 2008. – V.9. – P.3-10.

23. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultations with the Europeans Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Project chairman N.Rawal, 2005. – 57S.

24. Rodgers A., Walker N., Schug S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trials. // BMJ. – 2000. – V.321. – P.1-12.

25. Tiippana E., Hamunen K., Kontinen V. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin / pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. // Anesth.Analg. – 2007. – V.104. – P.1545-1556.

26. Wheeler M., Oderda G., Ashburn M. Adverse events associated with postoperative opiod analgesia: a systemic review. // J.Pain. – 2002. – V.3. – P.159-180.

27. Woolf C., Max M. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drugs development. // Anesthesiology. – 2001. – V.95. – P.241-249.