

Н.А. Осипова, В.В. Петрова

БОЛЬ В ХИРУРГИИ. СРЕДСТВА И СПОСОБЫ ЗАЩИТЫ



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

МОСКВА
2013

УДК 616-089.5
ББК 54.5
О-74

Осипова Н.А., Петрова В.В.

О-74 Боль в хирургии. Средства и способы защиты. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. — 464 с.

ISBN 978-5-9986-0106-4

В руководстве представлены достижения современной мировой науки в области исследования механизмов боли и усовершенствованные методы анестезии и аналгезии в хирургии. Приводятся классификация и оценка разных типов боли, характеристика всех основных опиоидных, неопиоидных и адъювантных анальгетических средств, оптимизирующих анестезию и послеоперационную аналгезию. На основе мирового и собственного клинического опыта разработаны и представлены принципы и методы превентивной мультимодальной системной и регионарной анестезии и периоперационной аналгезии в разных областях хирургии. Отдельные главы посвящены особенностям построения анестезиологической защиты пациента в общей, ортопедической, абдоминальной, торакальной, эндовидеоскопической хирургии, хирургии опухолей головы и шеи. Обоснована и подробно изложена эффективная технология предотвращения фантомного болевого синдрома при плановой ампутации конечностей. Новизна разработанных авторами книги некоторых способов обезболивания подтверждена патентами на изобретение.

Для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, онкологов, научных работников, врачей других специальностей, имеющих дело с острым и хроническим болевым синдромом.

УДК 616-089.5
ББК 54.5

ISBN 978-5-9986-0106-4

© Осипова Н.А., Петрова В.В., 2013
© Оформление. ООО «Издательство
Медицинское информационное
агентство», 2013

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	8
Предисловие авторов	12
Список сокращений	17
Глава 1. Анатомические и физиологические основы боли	20
1.1. Периферическая сенсорная нервная система.....	21
1.2. Спинальный уровень ноцицепции	24
1.3. Супраспинальная трансмиссия боли	27
1.4. Кортикальный уровень ноцицепции	29
Литература	31
Глава 2. Молекулярно-генетические и нейротрансмиттерные механизмы боли и ее модуляции	32
2.1. Ионные каналы и их активаторы.....	32
2.2. Роль цитокинов в развитии боли и воспаления	36
2.3. Спинальные механизмы трансмиссии боли	40
2.4. Супраспинальный уровень формирования и модуляции боли.....	44
Литература	51

Глава 3. Типы боли и основные группы антиноцицептивных средств	53
3.1. Типы боли.....	53
3.2. Основные группы средств защиты от боли, связанной с травмой тканей.....	60
3.2.1. Антиноцицептивные средства системного действия	61
3.2.2. Антиноцицептивные средства местного (регионарного) действия (местные анестетики)	63
Литература	64
Глава 4. Неопиоидные анальгетические средства разного механизма действия	67
4.1. Нестероидные противовоспалительные препараты ...	68
4.2. Глюкокортикостероиды.....	74
4.3. Ингибиторы протеолиза и кининогенеза.....	76
4.4. Парацетамол (ацетаминофен)	77
4.5. Метамизол.....	81
Литература	84
Глава 5. Опиоидные анальгетики	88
5.1. Общая характеристика и классификации	88
5.2. Фармакологические свойства и клинические эффекты	95
5.3. Основные опиоидные анальгетики, применяемые в анестезиологии-реаниматологии	106
5.3.1. Фентанил	106
5.3.2. Морфин	120
5.3.3. Тримеперидин	124
5.3.4. Просидол (пропионилфенилэтоксиперидин)	126
5.3.5. Трамадол	127
5.3.6. Бупренорфин	133
5.3.7. Буторфанол тартрат	146
5.3.8. Налбуфин	149
5.4. Комбинированные анальгетики	153
Литература	162
Глава 6. Общие анестетики	168
Литература	178

Глава 7. Средства, подавляющие центральную сенситизацию и гипералгезию	181
7.1. Антагонисты NMDA-рецепторов	181
7.2. Агонисты адренергических α_2 -рецепторов.....	187
Литература	197
Глава 8. Средства лечения нейропатической боли	200
8.1. Общие сведения	200
8.2. Антиконвульсанты.....	204
8.3. Антидепрессанты.....	208
8.3. Местные анестетики.....	210
Литература	216
Глава 9. Оценка острой боли и реакций организма на хирургическую травму.....	220
Литература	233
Глава 10. Основы превентивной мультимодальной периоперационной анестезиологической защиты.....	235
Литература	253
Глава 11. Тотальная внутривенная анестезия с самостоятельным дыханием пациента	256
11.1. Этапы разработки тотальной внутривенной анестезии с самостоятельным дыханием пациента при неполостных операциях	260
11.1.1. Тотальная внутривенная анестезия на основе мидазолама, фентанила, кетамина (ТВА-1)	270
11.1.2. Тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола, фентанила, кетамина (ТВА-2).....	272
11.1.3. Тотальная внутривенная анестезия на основе мидазолама, пропофола, фентанила, кетамина (ТВА-3).....	272
11.1.4. Оценка состояния пациента во время анестезии и операции. Мониторинг	273

11.2. Тотальная внутривенная анестезия с самостоятельным дыханием при инвазивных лечебных и диагностических вмешательствах	280
11.3. Тотальная внутривенная анестезия с самостоятельным дыханием в видеоэндоскопической хирургии гортани	284
Литература	290
Глава 12. Анестезия и периоперационная аналгезия в ортопедической хирургии	293
12.1. Особенности пациентов клиник ортопедической и онкоортопедической хирургии	293
12.2. Выбор метода анестезии	301
Литература	328
Глава 13. Постампутационный фантомный болевой синдром. Механизмы формирования и способ профилактики	331
13.1. Эпидемиология и медико-социальная значимость	331
13.2. Механизмы развития фантомного болевого синдрома и лечебно-профилактические подходы	333
13.3. Обоснование способа предотвращения постампутационного фантомного болевого синдрома	339
13.4. Способ предотвращения фантомного болевого синдрома	342
Литература	359
Глава 14. Периоперационная анестезиологическая защита пациента при внутриполостных оперативных вмешательствах	362
14.1. Клинически значимые особенности механизмов висцеральной боли	362

14.2. Современные средства и методы анестезиологической защиты пациента при внутриполостных хирургических операциях	369
14.2.1. Нейроаксиальные блокады как основа АЗ	370
14.2.2. Общая анестезия и системная периоперационная аналгезия	395
14.3. Способ профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома на основе ТТС фентанила при обширных торакоабдоминальных операциях	417
Литература	426
 Глава 15. Анестезиологическое обеспечение	
в хирургии органов головы и шеи	433
15.1. Иннервация органов и тканей головы и шеи	433
15.2. Особенности пациентов с хирургическими заболеваниями органов головы и шеи	435
15.3. Мультимодальная превентивная анестезия и периоперационная аналгезия	441
Литература	451
 Заключение	 454
 Приложение 1. DN4 — опросник для диагностики нейропатической боли	 458
 Приложение 2. PainDETECT — опросник по боли	

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая читателю книга посвящена главной для анестезиологии проблеме — боли в хирургии. Несмотря на то что современная анестезиология располагает весьма широким спектром средств анестезии и аналгезии, проблему достижения адекватной операционной травме анестезиологической защиты (АЗ) с безболевым течением послеоперационного периода и сохранением нормального функционального состояния всех систем организма нельзя считать решенной.

Совершенствование методов анестезии и аналгезии, повышение их надежности и безопасности для пациента особенно актуально для разных областей большой хирургии, связанной со значительной операционной травмой тканей, органов, нервных структур.

Главная идея книги отражена в ее названии — защитить хирургического пациента от боли, не допуская ее развития. Опираясь на данные фундаментальных мировых исследований, авторы рассматривают боль не просто как привычный клинический симптом/синдром — неприятное ощущение, измеряемое в баллах и сопровождающееся известными нежелательными реакциями разных систем организма, а в аспекте сложного комплекса процессов, про-

исходящих в оперируемых тканях, периферических и центральных нервных структурах, вовлекаемых в состояние активации с развитием и закреплением боли, если не осуществлено торможение этих процессов.

В теоретической части монографии кратко и доступно изложены данные фундаментальной науки о ключевых субстратах и трансмиттерах, участвующих в передаче и модуляции болевой информации на разных уровнях нервной системы, с дальнейшей характеристикой всех основных групп антиноцицептивных средств и механизмов их взаимодействия с соответствующими мишенями в ноцицептивной системе. Для клиницистов представляет интерес приводимый в книге расширенный перечень антиноцицептивных средств, выходящий за рамки традиционных, и теоретическое обоснование необходимости улучшения качества периоперационной АЗ пациента с помощью некоторых дополнительных, патогенетически обоснованных фармакологических агентов, например антиконвульсантов последнего поколения, ингибиторов протеиназ и т.д. Целесообразность этого видна из клинических глав руководства, посвященных изложению и интерпретации результатов мирового и собственного опыта использования разных методов системной, регионарной и сочетанной анестезии и аналгезии в разных областях хирургии.

Важным элементом всех клинических глав книги является критический анализ преимуществ и недостатков разных средств и методов анестезии и аналгезии с позиций не только эффективности, но и безопасности. Исходя из этих двух критериев, обоснованы принципы обеспечения оптимальной АЗ: мультимодальность, превентивность, непрерывность, дифференцированный подход к выбору конкретных компонентов анестезии и аналгезии при операциях разного типа. Правомерность и результативность соблюдения этих принципов подтверждается представленным в книге положительным опытом разработки и широкого практического применения разных

вариантов мультимодальной — системной и сочетанной — анестезии/аналгезии в учреждении с многопрофильной хирургией.

Особое удовлетворение вызывает впервые предложенный способ надежной профилактики фантомного болевого синдрома (ФБС) при ампутации конечностей. Это осуществлено благодаря детальному изучению авторами механизмов, провоцирующих развитие этого частого и наиболее тяжелого послеоперационного болевого синдрома, и целенаправленному включению в схемы предоперационной подготовки, анестезии и послеоперационного ведения этого контингента больных нескольких специальных лекарственных средств, блокирующих конкретные звенья механизма фантомной боли. Актуально внедрение этого способа в практику всех учреждений, имеющих дело с разными категориями пациентов, подлежащих ампутации конечностей, что будет играть большую медико-социальную роль.

Для практических специалистов представят интерес разные варианты тотальной внутривенной анестезии (ТВА) с самостоятельным дыханием (СД) пациента в специальном балансе доз разных компонентов анестезии, что позволяет получить адекватную анестезию без депрессии дыхания. Эти методы анестезии во многих случаях могут оказаться предпочтительными перед обычно применяемой эндотрахеальной или регионарной анестезией при неполостных операциях разного типа.

Руководство обобщает суть современных теоретических знаний в области науки о боли, важных для анестезиологов-реаниматологов, и большой научно-практический опыт авторов по совершенствованию методов анестезии и аналгезии в разных областях хирургии с учетом достижений современной фундаментальной науки о боли.

В книге поднимаются дискуссионные вопросы, касающиеся разных подходов к обеспечению периоперационной АЗ пациента, и намечаются перспективные направления дальнейших исследований.

Руководство важно, актуально и будет способствовать расширению теоретических знаний и практического опыта анестезиологов-реаниматологов.

Заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии факультета
усовершенствования врачей
РБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития России,
академик РАМН, доктор медицинских наук,
профессор *Б.Р. Гельфанд*

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРОВ

Боль — глобальное ключевое понятие для анестезиологии, отражающее суть сложного комплекса иммунных, молекулярно-генетических, клеточных, нейротрансмиттерных, медиаторных механизмов, запускаемых в организме при действии операционной травмы, понимание которых необходимо для правильного построения полноценной АЗ.

Теоретические знания мировой науки о боли существенно расширились за последнее десятилетие, однако эти достижения малодоступны практическим врачам ввиду отсутствия в России и большинстве других стран мира преподавания основ современной науки о боли и принципах лечения разных ее видов. Следствием этого оказывается неполноценное обезболивание пациентов с разными типами острой и хронической боли во всех областях практической медицины, в том числе в хирургии. Эта проблема на данном этапе служит объектом пристального внимания Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain — IASP) и региональных организаций разных стран мира. Экспертами IASP разработана специальная программа (Core Curriculum for Professional Education in Pain. — 3rd ed. — IASP Press, 2005),

включающая разделы по анатомии, физиологии, фармакологии, диагностике, классификации, средствах и методах лечения разных видов хронической и острой, в том числе послеоперационной боли, используемая для постдипломного обучения врачей. Для анестезиологов и врачей других специальностей в экономически развитых странах такая дополнительная постдипломная подготовка и получение сертификата специалиста по лечению боли обязательны.

В России средоточием и распространением теоретических знаний и клинического опыта лечения разных видов боли является Российское межрегиональное общество по изучению боли (РОИБ — Interregional Social organization «Association for the Study of Pain» — www.painstudy.ru), объединяющее ученых и врачей разных специальностей: физиологов, патофизиологов, фармакологов, неврологов, ревматологов, онкологов, анестезиологов-реаниматологов и др. РОИБ регулярно проводит научно-практические конференции по фундаментальным и клиническим проблемам разных видов боли, определяет перспективные направления в диагностике и лечении боли. При поддержке РОИБ издается «Российский журнал боли».

Анестезиологи мало представлены в РОИБ, их профессиональная общественная организация — Федерация анестезиологов и реаниматологов России (ФАР), а специфика работы сопряжена с экстремальными ситуациями и необходимостью держать в памяти большой объем знаний, касающихся многочисленного оборудования и аппаратуры, широкого перечня не только специальных средств анестезии, интенсивной терапии и реанимации, но и любых других лекарственных средств, которые необходимы пациентам с теми или иными сопутствующими заболеваниями на этапах хирургического лечения. В процессе профессиональной специализации будущий анестезиолог получает необходимый базис сведений о традиционных средствах и методах анестезии, реанимации и интенсивной терапии, без которых он не может быть допущен к практической работе. Однако слабым звеном

подготовки специалистов остается отсутствие достаточной теоретической базы знаний о механизмах развития боли, процессах, происходящих при операционной травме в структурах периферической и центральной нервной системы (ЦНС), воспринимающих, передающих и аккумулирующих ноцицептивную информацию. Суть этих процессов в значительной степени меняет привычные представления о возможностях традиционных средств и методов анестезии и аналгезии в плане обеспечения эффективности и безопасности АЗ больного.

Данные фундаментальных исследований в области нейробиологии, нейрохимии, нейрофармакологии боли свидетельствуют о том, что в отношении качества АЗ важны такие понятия, как «периферическая и центральная сенситизация», «гипералгезия», «опиоидная толерантность», «местная воспалительная реакция» (МВР), «синдром системного воспалительного ответа» (ССВО), «нейропатическая боль» (НПБ), «персистирующая боль», без учета которых нельзя рассчитывать на положительный результат. Разрозненные сведения об этих процессах, связанных с операционной травмой и особенностями антиноцицептивных свойств разных средств и методов анестезии и аналгезии, периодически появляются в основных профессиональных журналах по проблемам анестезиологии и реаниматологии, но преобладающая часть публикаций посвящена работам чисто клинического плана.

Практически анестезиологи по своим предпочтениям сторонники либо системной, либо регионарной и сочетанной анестезии/аналгезии. Применительно к большой хирургии преобладают сторонники нейроаксиальных блокад, позволяющих улучшить антистрессовые свойства анестезии, снизить потребность в общих анестетиках и опиоидных анальгетиках, ускорить постнаркозную реабилитацию пациентов. Однако при этом недооцениваются и мало обсуждаются потенциально опасные и реально развивающиеся осложнения центральных блокад; учет осложнений и летальных исходов не ведется.

В отечественной анестезиологии серьезным аргументом в пользу центральных блокад служат организационные ограничения в назначении наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания в большинстве медицинских учреждений.

Методы общей анестезии (ОА) и системной аналгезии несут в себе меньший риск, но также имеют свои слабые стороны, связанные с опиоидной толерантностью и гипералгезией сочетанного генеза после прекращения ОА.

Таким образом, все виды анестезии и аналгезии нуждаются в совершенствовании и нивелировании недостатков, что возможно только на основе фундаментальных знаний.

Цель данного руководства — привлечь внимание специалистов к главному и важнейшему базису анестезиологии, осознанию сложной многоуровневой организации болевой системы организма, обобщить международный и представить собственный многолетний опыт клинических исследований, направленных на разработку эффективных и безопасных методов периоперационной АЗ, способной оградить болевую систему пациента на всех ее уровнях при вмешательствах разного типа, с дифференцированным подходом к выбору компонентов анестезии и аналгезии.

В книге кратко представлены основные сведения об анатомо-физиологической организации ноцицептивной системы, механизмах формирования, диагностике и типах боли. С учетом этого определен патогенетически целесообразный перечень средств АЗ, включающий не только традиционные общие, местные анестетики, гипнотики и анальгетики, но и препараты других фармакологических групп, позволяющие оптимизировать АЗ на мультимодальной основе, повысить ее безопасность для больного, предотвратить развитие и хронизацию тяжелого послеоперационного болевого синдрома. Объективным подтверждением результативности такого подхода служит разработанная и внедренная в практику технология

полного предотвращения ФБС после расширенных ампутиаций и экзартикуляций конечностей у онкологических больных.

Поиск дальнейшего совершенствования периоперационной АЗ нельзя считать завершенным. На смену существующим средствам и методам анестезии и аналгезии, недостатки и побочные эффекты которых не всегда позволяют достичь идеального результата и могут оказаться источниками риска, будут созданы новые, более селективные, управляемые и безопасные. Сегодня же мы должны использовать то, чем располагаем, с максимальной пользой и безопасностью для пациентов, тем более что возможности поиска при наличии существующего арсенала средств еще не исчерпаны.

Надеемся, что эта книга поможет специалистам в работе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертония
АД	— артериальное давление
АЗ	— анестезиологическая защита
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АСК	— ацетилсалициловая кислота
АТФ	— аденозинтрифосфат
ВА	— внутривенная анестезия
ВАШ	— визуально-аналоговая шкала
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГПВБ	— грудная паравerteбральная блокада
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИА	— ингаляционная анестезия
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
КГР	— кожно-гальванический рефлекс
КОД	— коллоидно-осмотическое давление
КОС	— кислотно-основное состояние
КПА	— контролируемая пациентом аналгезия
КЩС	— кислотно-щелочное состояние
ЛТ	— лучевая терапия

МАК	— минимальная альвеолярная концентрация
МВР	— местная воспалительная реакция
МОД	— минутный объем дыхания
НБ	— ноцицептивная боль
НЛА	— нейроролептаналгезия
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
НПБ	— нейропатическая боль
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	— общая анестезия
ОАРИТ	— отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
п/о	— послеоперационный
ПБ	— порог боли
ПВБ	— паравертебральная блокада
ПГ	— простагландины
ПОТР	— послеоперационная тошнота и рвота
ПХТ	— полихимиотерапия
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РОИБ	— Российское общество по изучению боли
СА	— спинальная анестезия
СД	— самостоятельное дыхание
СЛП	— специальная лекарственная профилактика
СРБ	— С-реактивный белок
ССВО	— синдром системного воспалительного ответа
ТВА	— тотальная внутривенная анестезия
ТТС	— трансдермальная терапевтическая система
ТЦА	— трициклические антидепрессанты
ФАР	— Федерация анестезиологов и реаниматологов России
ФБС	— фантомный болевой синдром
ХБС	— хронический болевой синдром
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа

ЧСС	— частота сердечных сокращений
ШВО	— шкала вербальных оценок
ЭА	— эпидуральная анестезия
ASA	— Американская ассоциация анестезиологов
5-HT ₃	— 5-гидрокситриптамиин-3
CGRP	— кальцитонин-генродственный пептид
GPCR	— G-протеинсвязанные рецепторы
IASP	— Международная ассоциация по изучению боли
IL	— интерлейкин
MAP	— митогенактивированная протеинкиназа
NGF	— фактор роста нерва
NK	— нейрокинин
NMDA	— N-метил-D-аспартат
NNT	— число пациентов с документированными хорошими результатами лечения
NNH	— число пациентов с вредными последствиями и побочными эффектами терапии
NOS	— синтетаза оксида азота
ORL-1	— опиоидподобные рецепторы
PGE ₂	— простагландин E ₂
PKC	— протеинкиназа C
TNF- α	— фактор некроза опухоли

ГЛАВА 1

АНАТОМИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БОЛИ

По мере расширения фундаментальных знаний мировой науки о боли уточняются ее анатомические, физиологические, нейромедиаторные, генетические, молекулярные субстраты и механизмы их взаимодействия.

Острая боль, связанная с травмой, хирургическим или другим инвазивным вмешательством, представляет актуальную проблему современной медицины, находящуюся в стадии активной разработки, а ее оптимальное решение зависит от полноты наших знаний о многогранных механизмах и субстратах формирования боли как потенциальных мишенях для лечебного воздействия.

Боль представляет собой комплексное ощущение, включающее помимо обычной сенсорной информации (локализация, тип, интенсивность болевого стимула) характерные аффективные (эмоциональные) и когнитивные черты, поэтому боль нельзя отождествлять с болевыми волокнами в нервах или «болевыми путями» в ЦНС. Боль — это финальный продукт комплекса информационных процессов во всей сети нервной системы [3]. Болевое ощущение зависит не только от природы и интенсивности повреждающего стимула, но и от возникающих в контек-

сте с ним эмоциональных переживаний памяти, предшествующего опыта.

Болевая (*ноцицептивная*) система организма имеет сложную анатомическую архитектуру и представлена определенными нервными структурами на разных уровнях: от периферических болевых рецепторов (ноцицепторов), воспринимающих повреждающие стимулы и дающих начало их передаче по афферентным нервам к сегментарным структурам спинного мозга, до высших отделов ЦНС, где формируется собственно болевое ощущение.

1.1. Периферическая сенсорная нервная система

Пусковым фактором острой боли является активация специального анатомо-физиологического класса первичных сенсорных нервных волокон (ноцицепторов) в ответ на повреждение кожи, других тканей, внутренних органов при действии сильных естественных (механических, термических, химических) или искусственных (электрических) раздражителей. Ноцицепторы активируются только под влиянием сильных раздражителей и не отвечают на слабые. Они представлены тонкими миелинизированными А δ - и немиелинизированными С-афферентными неинкапсулированными нервными окончаниями, расположенными во всех тканях тела: коже, мышцах, костно-суставном аппарате, внутренних органах. Крупные миелинизированные А β -афференты не реагируют на болевые стимулы, но они необходимы для нормальной перцепции боли. При нарушении функции (блокаде) этих волокон повреждающие стимулы проявляются не болью, а ощущением жжения, т.е. нарушается специфичность восприятия боли. Для нормального процесса ноцицепции необходима конвергенция информации от афферентов всех указанных классов (А δ , С, А β) на уровне задних рогов спинного мозга. А β -афферентные волокна реагируют на слабые тактильные стимулы, но не повышают свой ответ при

увеличении интенсивности стимула до умеренного или сильного, т.е. они не кодируют стимул по интенсивности. Ноцицептивные волокна не содержатся в мозге, поэтому собственно мозговая ткань безболезненна [3].

Существуют различия между Аδ- и С-ноцицепторами в реакции на разные виды раздражителей. Первые активируются преимущественно в ответ на сильные механические и термические стимулы и ответственны за быструю острую, хорошо локализованную боль, вторые относятся к полимодальным, отвечающим на механические, термические, химические раздражители, они имеют более широкие рецептивные поля и меньшую скорость проведения импульса, т.е. отвечают за отсроченную, плохо локализованную боль [1].

Острая боль, возникающая в ответ на повреждающий стимул, не является серьезной клинической проблемой, если действие стимула кратковременно. Такая боль не имеет последствий при прекращении действия раздражителя. Однако если речь идет о хирургическом вмешательстве, особенно обширном, то периферические Аδ- и С-афференты в травмированных тканях не только продолжают подвергаться ноцицептивной стимуляции, но снижается порог их активации в ответ на неповреждающие стимулы, например тепло и легкое прикосновение, которые вызывают острую боль. Этот феномен получил название «первичная сенситизация», т.е. повышение чувствительности ноцицепторов к любым, даже индифферентным стимулам. Результатом этого оказывается первичная периферическая гипералгезия [2, 3]. Нейромедиаторные механизмы, лежащие в основе этих важнейших для клиники процессов, будут рассмотрены ниже. Предотвращение и устранение патологического перевозбуждения первичного звена ноцицептивной системы во время и после хирургической операции следует рассматривать как важное условие защиты организма пациента от тяжелых последствий распространения болевого потока к структурам спинного и головного мозга.

Применительно к хирургической боли важно, что разные виды *соматических ноцицепторов*, локализующихся в коже, мышцах, фасциях, суставах, способны как немедленно реализовывать острую боль при действии раздражителей любой модальности, так и поддерживать ее. В костях Аδ- и С-нервные окончания располагаются в виде сплетений в надкостнице. *Сенсорная иннервация внутренних органов* представлена двумя основными классами рецепторов: высокопороговыми и кодированными по интенсивности стимула. Высокопороговые рецепторы реагируют на естественные (главным образом механические) стимулы и выполняют физиологическую регулирующую роль. Они содержатся в легких, дыхательных путях, пищевode, тонкой и толстой кишке. Кодированные по интенсивности стимула рецепторы включают два подтипа: низкопороговые, быстро реагирующие на внутреннюю, преимущественно механическую, стимуляцию (например, растяжение полового органа) и первично-индифферентные («молчащие»), но активируемые при продолжающемся раздражении на фоне патологического процесса (повреждение, воспаление, гипоксия). Последний подтип висцеральных рецепторов участвует в формировании хронической висцеральной боли, длительной альтерации спинальных рефлексов и нарушении автономной регуляции внутренних органов [6]. Эти рецепторы представлены в сердце, пищевode, толстой кишке, мочевом пузыре, яичках. Повреждение или воспаление этих органов сопровождается не только болью, но и нарушением моторики, секреции.

В отличие от кожных ноцицепторов, первичные висцеральные, а также дентальные, корнеальные и другие первичные афференты, иннервирующие глубокие ткани, имеют кроме ноцицептивных также специальные протективные функции в соответствии с индивидуальными анатомо-физиологическими особенностями ткани или органа [7].

Ноцицептивные стимулы по афферентным ноцицептивным волокнам направляются к нейронам дорсальных спинальных ганглиев, а затем преимущественно в виде

задних и частично передних корешков — в спинной мозг. Ноцицептивная стимуляция поступает в серое вещество задних рогов спинного мозга, где происходит ее первичная обработка, а затем восходящая передача к проекционным структурам головного мозга.

Наряду с сигнальной ноцицептивной стимуляцией, субпопуляции афферентных волокон малого диаметра несут на входе в спинной мозг и другую информацию, в том числе реализующуюся затем в приятные ощущения в ответ на тактильные, термальные воздействия [8, 10]. Ноцицепторы обеспечивают также вход в ЦНС другой важной информации для осуществления гомеостатических функций, в том числе местного метаболизма, нейроэндокринных, сосудистых, трофических функций [5]. Это имеет огромное значение для клиники, так как свидетельствует о возможных тяжелых и многообразных нарушениях местного и общего гомеостаза в случае неадекватной антиноцицептивной защиты от повреждений любого рода, в том числе при хирургических вмешательствах.

1.2. Спинальный уровень ноцицепции

Серое вещество задних рогов спинного мозга, участвующее в восприятии и обработке ноцицептивной информации, представлено шестью из десяти его пластин. Клетки I пластины (маргинальной) реагируют прежде всего на ноцицептивные стимулы, а некоторые также и на индифферентную, т.е. не связанную с повреждением стимуляцию. Большинство клеток I пластины дают аксоны, входящие в состав спиноталамического тракта. II пластина (желатинозная субстанция) представлена мелкими интернейронами, воспринимающими ноцицептивный поток. Нейроны II пластины модулируют функцию клеток I и V пластин. Согласно сохраняющей свою актуальность теории воротного контроля боли главных идеологов R. Melzak и P. Wall [9], нейроны желатинозной субстанции приходят в активное состояние под влиянием неболевой периферической

импульсации с крупных Аβ-афферентов, а также нисходящей тормозной импульсации из супраспинальных центров, что приводит к подавлению ноцицептивной импульсации и ее распространения к центральным структурам головного мозга, т.е. неболевые раздражители, а также активация нисходящих тормозных механизмов (см. ниже) способны подавлять боль. Пластины III и IV ответственны за восприятие неповреждающих и тактильных кожных стимулов и не повышают свои ответы под действием давления и повреждающих стимулов. Клетки V пластины отвечают на разные стимулы как повреждающего, так и индифферентного типа, в том числе от внутренних органов, а клетки VI пластины воспринимают сигналы от суставов и кожи.

Особая физиологическая роль принадлежит нейронам широкого динамического ряда V пластины, конвергирующим на себе импульсы различных модальностей от разных зон и тканей тела (так называемая *пространственная конвергенция*). При этом клетки сгруппированы в рецептивное поле с неоднородными функциями. В центре рецептивного поля все стимулы (повреждающие и индифферентные) являются возбуждающими, а по окружности ненотицептивные стимулы относятся к ингибирующим. Этим объясняется лечебный противоболевой эффект ненотицептивной вибрационной или чрескожной электрической стимуляции. Напротив, устранение ингибирующего компонента рецептивного поля, например после повреждения нерва, приводит к мощному возрастанию ответов нейронов широкого динамического диапазона на ноцицептивную стимуляцию. Таким образом, повреждения, приводящие к ограничению ингибирующего входа к этим нейронам, могут продуцировать боль [2].

В условиях сильной продолжающейся афферентной импульсации (как это имеет место при механическом и других повреждающих воздействиях на ткани) происходит возбуждение нейронов задних рогов спинного мозга, на фоне которого последующие стимулы вызывают увеличение нейронального ответа. Этот феномен получил

название «центральная сенситизация», или «вторичная гипералгезия» (в отличие от «первичной гипералгезии», отражающей гиперреакцию периферических афферентов при сильном повреждающем воздействии). В условиях общей анестезии, подавляющей сознание и память, пациент неспособен ощутить и запомнить боль, сопряженную с ноцицептивной импульсацией из операционной раны, но она закрепляется в «памяти» спинного мозга и проявляется затем в состоянии бодрствования. «Вторичная гипералгезия» представляет собой перцептуальный коррелят «центральной сенситизации», характеризующий повышение чувствительности к механическим стимулам, исходящим из тканей при их механическом повреждении [10]. Нейроны широкого динамического диапазона имеют вход как от соматических, так и от висцеральных афферентов, поэтому возможна передача висцеральной болевой информации к соматическим структурам на уровне спинного мозга. Например, при воспалении брюшины на уровне диафрагмы боль может передаваться в плечо, так как афференты, иннервирующие диафрагму, восходят к III–IV шейным сегментам и следуют вместе с диафрагмальным нервом [2]. Центральная сенситизация, развившаяся в ответ на мощную импульсацию от периферических афферентов, может закрепляться и поддерживаться независимо от периферической импульсации после ее прекращения, т.е. наступает централизация болевой стимуляции, проявляющаяся болью, несмотря на устранение ноцицептивного драйва с периферии. Клиническим примером может служить послеоперационная боль. Центральная сенситизация является следствием увеличения синаптической активности под влиянием высокочастотной стимуляции от ноцицептивных афферентов (так называемая синаптическая пластичность). Все это указывает на важность своевременного «экранирования» ноцицептивных болевых структур от действия предстоящего повреждающего фактора, чтобы блокировать процессы периферической и центральной сенситизации/гипералгезии.

Применительно к плановой хирургии такая превентивная блокада представляется патогенетически необходимой с точки зрения физиологии боли. В случае если мощному ноцицептивному воздействию подвергаются «незащищенные» периферические и сегментарные нервные структуры (в связи с острой травмой или заболеванием), создаются условия для развития персистирующей боли, механизмы которой рассматриваются ниже.

Клетки задних рогов спинного мозга, отвечающие на ноцицептивные стимулы, являются первоисточником восходящих ноцицептивных путей к подкорковым структурам головного мозга.

1.3. Супраспинальная трансмиссия боли

Болевая информация от ноцицептивных структур спинного мозга передается к вышележащим отделам ЦНС по спиноталамическому, спиноретикулярному и спиномезэнцефальному трактам, каждый из которых имеет свое назначение.

Спиноталамический тракт, представленный аксонами ноцицептивных нейронов, нейронов широкого динамического диапазона и низкопороговых термо- и механочувствительных нейронов задних рогов, после перекреста в передней комиссуре и перехода на контралатеральную сторону спинного мозга восходит в антелатеральный квадрант, затем к ядрам таламуса, а оттуда по аксонам нейронов к соматосенсорной коре задней центральной извилины головного мозга. Их топографическая организация изложена в специальной литературе [1, 3, 4].

Главное физиологическое назначение спиноталамического тракта состоит в анализе болевой информации: ноцицептивные нейроны несут информацию о характере и месте повреждения, нейроны широкого динамического диапазона дифференцируют интенсивность повреждения. Из медиального таламуса ноцицептивная импульсация по аксонам проецируется в разные области коры и подкорки,

включая лимбические и моторные структуры, чем объясняются разнообразные эмоциональные и двигательные реакции при боли. Другие аксоны заканчиваются в заднем таламусе, ядра которого идентифицируют специфическую информацию о болевых и температурных стимулах. Эта информация поступает в инсулярную зону коры головного мозга.

Спиноретикулярный тракт расположен в антеролатеральном квадранте спинного мозга. Часть его аксонов следует в медиальную ретикулярную формацию, клетки которой участвуют в модуляции болевого потока путем активации центрального нисходящего торможения ноцицепции как естественного защитного механизма. Другие клетки имеют связи через свои терминали с медиальным таламусом и лимбической системой (гиппокамп, гипоталамус). Последние принимают участие в формировании эмоциональных, вегетативных и двигательных реакций, связанных с болью.

Спиномезоталамический тракт следует к верхнему отделу среднего мозга и околотоводопроводному серому веществу, ответственному за активацию нисходящего защитного контроля боли. Ноцицептивная активация среднего мозга инициирует мультисенсорную интеграцию, поведенческие и ориентировочные реакции в ответ на болевые стимулы.

Постсинаптические задние столбы спинного мозга, представленные в основном коллатеральными аксонами первичных высокопороговых афферентов большого диаметра, также участвуют в проведении боли. Считают, что они, в частности, имеют большое значение в трансмиссии висцеральной боли.

Восходящий дорсолатеральный путь спинного мозга проецируется в парабрахияльной зоне моста, а затем в амигдаллярном комплексе (так называемая спино-парабрахияльно-амигдаллярная система). Через эту систему реализуются связанные с болью страх, поведенческие реакции (крик, бегство, дрожь, мидриаз), а также память о ней.

Таким образом, сложно организованные нервные структуры спинного мозга играют ведущую роль в восприятии, обработке, передаче и модуляции импульсации, поступающей от поврежденных тканей и органов, тогда как ощущение боли и сопутствующие ей многообразные эмоциональные и вегетативные реакции живого организма обусловлены проекцией ноцицептивной импульсации по вышеописанным путям в структуры головного мозга.

1.4. Кортикальный уровень ноцицепции

Анатомо-физиологические исследования указывают, что восходящая ноцицептивная импульсация распределяется по разным зонам коры головного мозга. Это подтверждают данные специальных современных методов исследования ЦНС: позитронная эмиссионная томография, делающая возможным измерение регионарного церебрального кровотока в активируемых зонах, функционально-магнитно-резонансное изображение, позволяющее судить об изменении в этих зонах оксигенации крови на фоне ноцицептивной стимуляции [4]. Под влиянием разных повреждающих факторов, в том числе высокой и низкой температуры, дистензии пищевода, происходит активация первой и второй соматосенсорных областей коры, передней поясной и инсулярной областей. Зона префронтальной коры вовлекается при хронической боли. Такое распределение отражает комплексную природу боли, включающую отдельные ее компоненты — аффективные, вегетативные, моторные. Анатомические связи свидетельствуют о том, что инсулярная кора при болевом аффекте может осуществлять интеграцию соматосенсорной информации с памятью, а также с гомеостазом. Передней поясной извилине приписывают участие в реализации аффективного компонента боли и в модуляции моторных и/или вегетативных реакций на боль. Первая и вторая соматосенсорные области коры дифференцируют болевые стимулы по их специфичности, интенсивности и временным характеристикам. Имеются

тесные анатомические связи обеих соматосенсорных зон, кроме того, дискретное повреждение одной из этих зон не вызывает четкого перманентного дефицита перцепции боли. Хроническая боль при повреждении соматосенсорных областей, передней поясной или инсुлярной зон коры может сначала облегчаться, но затем возвращаться через несколько месяцев. Этим объясняется малая эффективность попыток нейрохирургической деструкции болевых зон коры в устранении тяжелого хронического болевого синдрома (ХБС), что характеризует боль как процесс корково-подкоркового взаимодействия. Указанный эффект обусловлен пластичностью болевых путей, благодаря которой функции одной зоны может брать на себя другая. Такая изменчивость имеет несомненную эволюционную значимость, так как ноцицепция необходима для выживания.

Второй соматосенсорной коре отводят роль модулятора болевой импульсации за счет активации защитных механизмов, тормозящих боль.

Таким образом, ноцицептивная система имеет сложную многоуровневую разветвленную анатомо-физиологическую организацию. Она осуществляет взаимодействие живого организма с внешней средой, сигнализирует о действии агрессивных факторов повреждающего характера как извне, так и внутри самого организма, имеет в своем составе структуры, не только воспринимающие, проводящие и анализирующие ноцицептивную стимуляцию, но и способные ее модулировать, тормозить. Ноцицептивная система — от периферических рецепторов до высших отделов ЦНС (коры головного мозга) — является анатомическим субстратом для сложнейших нейрохимических процессов, опосредующих ноцицепцию на разных уровнях нервной системы при участии генетических и молекулярных механизмов. От полноты знаний физиологии этих процессов зависит возможность целенаправленной их модуляции для достижения лечебного антиноцицептивного (обезболивающего) эффекта.

Литература

1. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 140 с.
2. Basbaum A., Bushnell M.C., Devor M. Pain: Basic mechanisms // In: Pain 2002 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 2002. — P. 3–7.
3. Basbaum A., Bushnell M.C., Devor M. Pain: Basic mechanisms // In: Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 3–12.
4. Basbaum A., Bushnell M.C., Devor M. Pain: Basic mechanisms // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 3–10.
5. Byers M.R., Bonica J.J. Peripheral pain nociceptor plasticity // In: Bonica's Management / Eds. J.D. Loeser, S.H. Butler, C.R. Chapman, D.C. Turk. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. — P. 26–72.
6. Cervero F. Physiology and physiopathology of visceral pain // In: Pain 1999 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 1999. — P. 39–58.
7. Core curriculum for professional education in pain. — 3rd ed. — Seattle: IASP Press, 2005. — 239 p.
8. Gren B.G. Temperature perception and nociception // J. Neurobiol. — 2004. — Vol. 61. — P. 13–29.
9. Melzack R., Wall P. Pain mechanisms: a new theory // Science. — 1965. — Vol. 150. — P. 971–979.
10. Nessberg J., Olsson H., Fernstrom K., Vallbo A.B. Receptive field properties of unmyelinated tactile afferents in the human skin // J. Neurophysiol. — 2003. — Vol. 89. — P. 1567–1575.
11. Treede R.-D., Klein T., Mager W. Pain memory and central sensitization in human // In: Proceedings 11th World Congress on pain / Eds. H. Flor, E. Kalso, J. Dostrovsky. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 251–267.

ГЛАВА 2

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БОЛИ И ЕЕ МОДУЛЯЦИИ

Молекулярная биология боли определяет процессы естественной адаптации организма к боли, а расширение знаний в области этой сложной науки — необходимое условие целенаправленного создания средств и методов защиты от разных видов боли. Любое повреждение тканей приводит к активации сенсорных путей, представляющей собой результат многообразного комплекса взаимодействий между нервными структурами.

2.1. Ионные каналы и их активаторы

Основой этих взаимодействий являются так называемые ионные каналы, представляющие собой мембрано-связанные протеины, обеспечивающие движение ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Cl^- через липидную мембрану [9]. Идентифицированы три вида специальных ионных каналов (механорецепторы, терморецепторы, хеморецепторы), участвующих в преобразовании энергии раздражителей разных модальностей в электрическую и реализующих процесс трансдукции. *Терморецепторы (каналы)* реагируют на изменения температур. *Механорецепторы (каналы Na^+ и K^+)* открываются при действии механических стимулов.

Хеморецепторы (пуриновые и серотониновые) отвечают на химические стимулы. Эндогенными лигандами для пуриновых хеморецепторов служат аденозинтрифосфат (АТФ) и адреналин, для серотониновых — 5-гидрокситриптамин-3 (5-НТ₃), молекулы которых являются нейротрансммитерами-активаторами рецепторов протеиновых ионных каналов.

Таким образом, естественные повреждающие стимулы (тепло, холод, механическое раздражение) активируют протеины рецепторных каналов, локализующиеся на мембранах терминалей нервов, и генерируют потенциал действия, который затем по первичным афферентным волокнам распространяется к структурам спинного мозга.

Ионные каналы необходимы для проведения ноцицептивной афферентной импульсации от периферических нервных волокон. Невральная активность — это электрический процесс, обусловленный движением ионов через мембраны нейронов, представленные липидными структурами. Ионы не могут диффундировать через липидные мембраны без участия специальных пептидов, активирующих транспорт ионов. В разных условиях ионные каналы могут быть закрыты или открыты. Специфические протеины активируют транспорт ионов либо по типу ионной помпы, либо в виде пассивного тока, т.е. существуют два типа каналов. Вольтаж-зависимые ионные каналы открываются или закрываются в ответ на изменение мембранного потенциала. Лиганд-зависимые каналы активируются при связывании молекул веществ-трансммитеров с рецепторами протеиновых ионных каналов. Каналы обычно селективны для конкретного иона или ионов, например для ионов Na⁺, иными словами, вольтаж-зависимые Na⁺-каналы, селективные для Na⁺, будут открываться и закрываться в ответ на изменение мембранного потенциала. Взаимоотношения между болью и каналами отчетливо видны на примере местных анестетиков. Лидокаин вызывает блокаду нервов за счет блока вольтаж-зависимых Na⁺-каналов, в результате чего прекращается электрическая активность

в нерве и устраняется боль. Однако кроме боли блокируются также тактильная и проприоцептивная чувствительность. Такой тип анестезии предпочтителен при локальных хирургических вмешательствах, но он не может считаться оптимальным для лечения боли других видов.

Ионные каналы участвуют не только в передаче болевой информации, но и в процессах усиления боли, связанных с повреждением тканей. Поэтому идентификация ионных каналов, специфичных для экспрессии боли, важна для поиска потенциальных мишеней в целях достижения обезболивания.

Быстрая передача в ЦНС ноцицептивного сигнала от афферентов поврежденных тканей осуществляется при помощи ионных каналов и проходит четыре ступени: первая ступень — *трансдукция* — отражает ответ специальных протеинов на механические, термальные, химические стимулы, приводящий к трансформации этих стимулов в электрические сигналы, т.е. к формированию потенциала действия. Вторая ступень характеризует развитие деполяризации и открытие вольтаж-зависимых ионных каналов. Третья ступень — распространение возбуждения по аксону. Разные типы ионных каналов могут быть ответственны за возникновение и распространение потенциала действия. Четвертая ступень — освобождение транзиттеров. Деполяризация мембраны периферических и центральных терминалей приводит к активации вольтаж-зависимых каналов Ca^{2+} и притоку Ca^{2+} , запускающему освобождение транзиттеров, инициирующих затем процесс дальнейшего распространения возбуждения по болевым путям.

Медиаторы, освобождаемые в области периферических терминалей, приводят к нейрогенному воспалению. Воспалительные медиаторы, такие как простагландин E_2 (PGE_2), брадикинин, фактор роста нерва (NGF) [17, 21] воздействуют на температурные рецепторы, приводя через изменение температуры к активации ионных каналов. Результатом является термальная трансдукция и воспалительная гипералгезия. Повышение возбудимости аф-

ферентов выражается в усилении боли, ассоциированной с воспалением.

В развитии воспаления, первичной сенситизации и гипералгезии на уровне Аδ- и С-афферентов важное значение имеет избыточная продукция простагландинов (ПГ) под влиянием активации фермента циклооксигеназы (ЦОГ) в поврежденных тканях, что делает патогенетически оправданным применение в лечебных целях ингибиторов ЦОГ, тормозящих экспрессию одного из основных периферических медиаторов боли и гипералгезии — PGE_2 .

Нейропептид — вещество Р — выделяется из периферических терминалей С-волокон при повреждении тканей и выполняет роль активатора местных нейрогенных механизмов воспаления, способствуя вазодилатации, отеку, гипертермии в зоне повреждения. Вещество Р также активирует вторичную трансмиссию боли в дорсальных ганглиях спинного мозга. Другие тканевые аллогены, выделяющиеся при повреждении клеточных мембран (фактор некроза опухоли — $\text{TNF-}\alpha$, гистамин, серотонин), также участвуют в патогенезе боли и воспаления.

Плазменный фактор брадикинин активирует в очаге повреждения периферические болевые рецепторы и способствует стимуляции продукции других аллогенных и воспалительных факторов — ПГ и лейкотриенов.

Воспалительные медиаторы увеличивают ток Ca^{2+} в сенсорные нейроны, повышая их возбудимость, а также индуцируют высвобождение нейротрансмиттеров. Все это приводит к усилению боли, связанной с повреждением тканей.

Роль разных ионных каналов в процессах ноцицепции продолжает уточняться. Каналы Na^+ имеют большое значение в инициации и поддержании нейропатической и воспалительной боли и гипералгезии [13]. Существует несколько популяций каналов Na^+ , отвечающих за разные процессы, связанные с повреждением нервов. Каналы K^+ принимают участие в регуляции всех видов нейрональной активности, включая детерминирование порога инициа-

ции возбуждения и длительности последнего, количество и время последующих потенциалов действия. Они участвуют в процессе повышения возбудимости афферентов при повреждении тканей. Каналы K^+ неоднородны, известны несколько специфических их подтипов, по-разному реагирующих на поступающие из соответствующих тканей сигналы о повреждении. Например, при персистирующем воспалительном процессе в желудке наступает депрессия тока K^+ , а при длительном воспалении тонкой кишки (илеум) ток ионов калия в нервных структурах поддерживается, но в обоих случаях изменения тока K^+ ассоциируются с резким возрастанием афферентной импульсации. В эксперименте проводятся фармакодинамические манипуляции с каналами K^+ как мишенями для достижения снижения нейрональной возбудимости в условиях действия повреждающих факторов [1]. Предполагают наличие модулирующего действия ионов кальция на каналы калия.

Накапливающиеся знания о молекулярной нейробиологии ионных каналов указывают на их важную роль. Они необходимы не только для перцепции боли, но и для ее поддержания и усиления на фоне повреждения тканей.

Идентификация ионных каналов и дальнейшее уточнение их функционирования позволяют рассматривать их как потенциальные мишени для эффективной селективной терапии боли [9].

2.2. Роль цитокинов в развитии боли и воспаления

В последние годы получены данные, указывающие на высокую значимость особого класса низкомолекулярных пептидов — цитокинов — в инициации боли и изменении пластичности ноцицепторов. Проалгетические/провоспалительные цитокины включают $TNF-\alpha$, интерлейкины (IL): IL-1 α и особенно IL-1 β и IL-6. В норме провоспалительные цитокины не определяются. Они продуцируются

в организме по потребности, имеют короткий срок жизни и могут транспортироваться только на короткие дистанции. Цитокины связываются со специфическими рецепторами-молекулами на поверхности клеток, в том числе ноцицепторов, и изменяют их пластические свойства.

Пусковым цитокином является TNF- α , инициирующий каскад других цитокинов и GNF [5]. В эксперименте инъекция TNF- α в ткани индуцирует гипералгезию и механическую аллодинию (трансформацию нормального сенсорного ощущения в ответ на индифферентные механические стимулы в сильную боль), т.е. способствует развитию нейропатической боли (НПБ). В основе этого лежит связывание TNF- α с соответствующими рецепторами, приводящее к сенситизации ноцицепторов и гипералгезии при участии митогенактивированной протеинкиназы (MAP). Одновременно активируются другие киназы, происходит мобилизация Ca^{2+} и индукция синтетазы оксида азота (NOS) — факторов сенситизации ноцицепторов. TNF- α наряду с IL-1 β индуцируют также экспрессию рецепторов ЦОГ-2.

IL-1 β может продуцироваться многими типами клеток, в том числе глиальными, клетками симпатических и сенсорных нейронов. Пронотицептивное и провоспалительное действие IL-1 β опосредуется другими факторами: оксидом азота (NO), брадикинином, ПГ. Воспалительная гипералгезия, вызванная IL-1 β в эксперименте, устраняется эндогенным антагонистом его рецепторов.

IL-6 также выполняет провоспалительную и пронотицептивную функцию, способствует развитию гипералгезии и аллодинии с участием симпатической иннервации. Этот цитокин активирует протеинкиназу C (PKC), но не вызывает альтерацию Ca^{2+} . IL-6, согласно некоторым экспериментальным данным, способствует регенерации спинальных нейронов. Все проалгетические цитокины: IL-1 α , IL-1 β , TNF- α и IL-6 — имеют непрямой механизм действия — через стимуляцию продукции ПГ и кальцитонин-генродственный пептид (CGRP), а TNF- α — также

при участии симпатических аминов (норэпинефрин). IL-1 α помимо этого непрямого действия обладает способностью стимулировать секрецию NGF и опосредовать гипералгезию через лейкотриены. IL-1 α значим как фактор, способствующий поддержанию гипералгезии, особенно в ответ на температурные стимулы. Этим свойством обладает также TNF- α [16].

В процессах ноцицепции и воспаления определенная роль принадлежит хемокинам — медиаторам, действующим путем хемотаксиса. Хемокины продуцируются в поврежденных тканях, приводя к мобилизации иммунных клеток в очаг воспаления. Идентифицирована группа хемокиновых рецепторов в нейронах дорсального ганглия спинного мозга. При активации этих рецепторов хемокинами индуцируется ток Ca²⁺, способствующий повышению нервной возбудимости. Кроме того, хемокины индуцируют гипералгезию непрямым путем — через освобождение симпатомиметических аминов.

Итак, провоспалительные цитокины и хемокины вызывают гипералгезию как путем прямого возбуждающего действия, так и опосредованно — за счет высвобождения ПГ, симпатомиметических аминов и CGRP.

В поврежденных и воспаленных периферических тканях определяются не только гипералгетические медиаторы, но и анальгетические. Наиболее изучена и клинически значима система эндогенных опиоидных пептидов. К другим анальгетическим медиаторам относятся соматостатин (ингибитор освобождения соматотропина), эндоканнабиноиды и противовоспалительные цитокины. Последние продуцируются в воспаленных тканях, их действие направлено на торможение воспаления и гипералгезии. Противовоспалительные цитокины включают антагонисты рецепторов IL-1: IL-4, -10 и -13. Они могут вызывать анальгезию, ингибируя действие TNF- α , IL-1 β , IL-6 и хемокинов независимо от продукции эндогенных опиоидных пептидов.

Уточнение механизмов действия цитокинов в условиях повреждения тканей привело к исследованиям по соз-

данию специальных лечебных средств анальгетического и противовоспалительного действия — антагонистов цитокинов. В частности, есть положительные клинические результаты применения антагонистов TNF- α (etanercept, infliximab), антагониста IL-1 (anakinra) при ревматоидном артрите, устойчивом к другим видам лечения.

Цитокины имеют большое значение для анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии не только как факторы ноцицепции. Они непосредственно участвуют в патогенетических механизмах многих патологических состояний, сопровождающихся ССВО (рис. 2.1). Цитокины, продуцируемые иммунными Т-клетками, макрофагами, тромбоцитами, эндотелиоцитами и разными стромальными клетками, при ССВО образуются в чрезмерных количествах и накапливаются в крови, оказывая не только местное, но и системное действие [1]. Цитокины являются инициаторами дисфункции сосудистого эндотелия, активаторами процесса свертывания и тромбообразования в периферическом сосудистом русле, что приводит к нарушению микроциркуляции с развитием окислительного стресса и органных дисфункций. Учитывая высокую

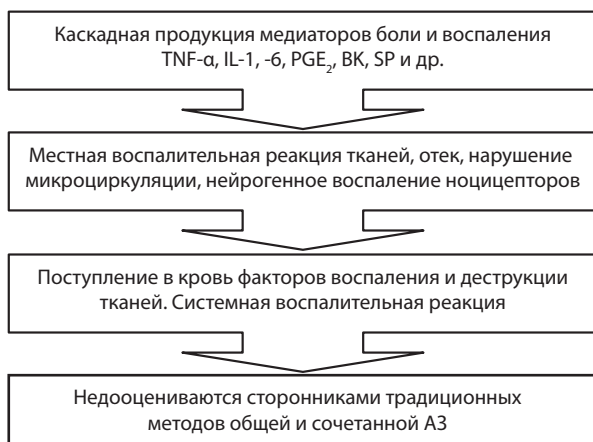


Рис. 2.1. Последствия обширной травмы тканей

клиническую значимость про- и противовоспалительных цитокинов, предпринимаются попытки исследования их уровня в крови при разного рода повреждениях и патологических состояниях [11, 20]. Получены данные, указывающие на многократно более высокий рост провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-8) при тяжелой травме в сравнении с нетяжелой, на прогностическую значимость высокого уровня в крови IL-8 при фатальном исходе тяжелой травмы, а также на статистическую значимость высоких уровней противовоспалительных цитокинов (IL-10 и антагониста рецепторов IL-1) как предикторов тяжести и исходов сепсиса. У умерших от тяжелого сепсиса пациентов уровни этих цитокинов были в 70 и 6 раз соответственно выше, чем у выживших с менее тяжелым сепсисом.

Уточнение роли системы цитокинов в процессах боли и воспаления в клинике представляет актуальную задачу, но сопряжено с методическими сложностями, затрудняющими трактовку результатов, получаемых с помощью иммуноферментных и иммунохимических методов. Разные цитокины могут находиться как в свободном кровотоке, так и в связанном виде (с белками плазмы, клеточными мембранами). При этом их истинная физиологическая активность может не коррелировать с концентрацией в крови [1].

2.3. Спинальные механизмы трансмиссии боли

Описанный выше процесс нейрональной сигнальной трансдукции (потенциал действия), инициированный повреждением и воспалением тканей, нейрогенным воспалением и активацией периферических ноцицепторов, распространяется по болевым путям через активированные каналы Ca²⁺ и достигает дорсального спинального ганглия, приводя к экспрессии генов в телах клеток первичных афферентов.

Роль генетических факторов в механизмах боли и анальгезии на современном этапе служит предметом спе-

циальных исследований. Благодаря молекулярно-биологическим технологиям идентифицированы гены, вовлеченные в медиацию боли (гены механизма боли) и полиморфные гены, определяющие различие в реакции на болевые стимулы (гены ощущения боли). Мутации, ведущие к снижению болевой чувствительности, встречаются примерно у 1% популяции. Мутации определенных генов могут приводить к развитию семейных болевых состояний, например мигрени.

Вариации перцепции боли могут быть обусловлены суммацией различий множества генов. Установлено много вариаций генов механизма боли. Полиморфизм генов, запускающих ноцицептивную трансдукцию или модулирующих боль через опиоидные рецепторы, определяет индивидуальную вариабельность реакции на болевые раздражители, переносимости и перцепции боли, т.е. болевой фенотип. От глубины знаний в области генетики боли зависят клинические возможности повышения эффективности и снижения токсичности средств обезболивания. Это относится к сфере науки фармакогенетики. Например, мультигенная группа энзимов цитохрома P₄₅₀ отвечает за метаболизм многих лекарств, применяемых при разных видах боли (трамадола, кодеина, трициклических антидепрессантов — ТЦА и др.). Полиморфизм экспрессии генов влияет на индивидуальные характеристики эффекта анальгетиков (быстрота наступления и длительность действия, величина эффективной дозы) [12].

Экспрессия генов механизма боли сопровождается возрастанием продукции многих эндогенных химических медиаторов ноцицепции. К ним относятся нейропептиды, липиды, NO — факторы активации протеолитических, муколитических ферментов и NOS, а также АТФ. Последний содержится во всех клетках и высвобождается во внеклеточное пространство при повреждении тканей. АТФ активирует G-протеинсвязанные рецепторы (GPCR) и ионотропные рецепторы сенсорных нейронов. АТФ приписывают важную роль в развитии воспалительной НПБ [23].

В публикации органа IASP [18] представлены основные сведения о достижениях фармакогенетических исследований у людей, зависимость фармакокинетики и метаболизма анальгетических средств от индивидуального генотипа человека, фенотипа метаболизирующих энзимов, особенностях транспорта лекарств через гематоэнцефалический барьер, о полиморфизме рецепторов ионных каналов, о перспективах поиска новых мишеней для модуляции боли.

Протеолитический каскад, индуцируемый повреждением, приводит к возрастанию продукции кининов и их содержания в крови с развитием местных эффектов (отек, воспаление). Эти эффекты опосредуются GPCR брадикинина. Калликреин-кининовая система контролирует состояние циркуляции крови, функцию почек, способствует развитию воспалительной боли, участвует в раневом процессе [14]. На уровне спинного мозга протеинкиназы участвуют в образовании и выделении из центральных терминалей первичных афферентов нейрокинина (NK) и субстанции P в ответ на болевые стимулы разных модальностей. NK и вещество P при взаимодействии с рецепторами NK повышают возбудимость ноцицептивных нейронов спинного мозга. Избыточно синтезируемые в дорсальных ганглиях при участии протеинкиназ трансмиссивные протеины транспортируются к периферическим и центральным нервным терминалям, вызывая изменение чувствительности и возбудимости афферентов при разных болевых ситуациях. В результате происходит изменение нейропластичности в дорсальных ганглиях в ответ на ноцицептивную стимуляцию [15].

Воспалительные медиаторы (PGE_2 , серотонин, энкефалин, NGF) приводят к развитию гипералгезии, активируя протеинкиназы A и C (PKA, PKC) в афферентных нейронах.

Центром восприятия и дальнейшей передачи ноцицептивной информации является задний рог спинного мозга. Эти процессы осуществляются при участии многих нейро-

трансмисмиттеров. В терминалях С-волокон на уровне заднего рога болевая импульсация приводит к освобождению нейротрансмисмиттерных пептидов — субстанции Р, CGRP и возбуждающей аминокислоты глутамата. Мелкие клетки дорсального ганглия и постсинаптические волокна, содержащие NOS, при деполяризации освобождают ноцицептивный трансмисмиттер NO. Пептиды и аминокислоты вызывают возбуждение спинальных нейронов второго порядка путем воздействия на соответствующие рецепторы: NO, рецепторы возбуждающих аминокислот — глутамата, N-метил-D-аспартата (NMDA), рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA), а также NK-1, ПГ и другие (рис. 2.2). Рецепторы возбуждающих аминокислот функционально неоднородны. AMPA (или non-NMDA) рецепторы опосредуют моносинаптическую передачу возбуждения (деполяризацию) первичных афферентов нейронов широкого динамического диапазона. NMDA-рецепторы ответственны за полисинаптические процессы в заднем роге спинного мозга (активация нейронов второго порядка, интернейронов) [4, 24], что со-

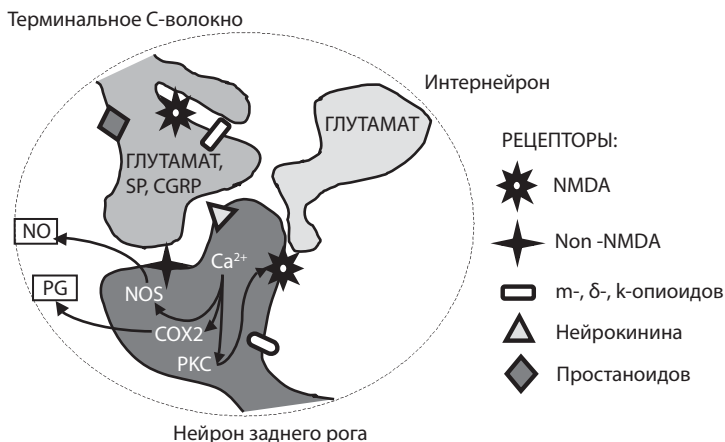


Рис. 2.2. Организация передачи ноцицептивной информации в дорсальном роге спинного мозга (по Т. Yaksh, 1999)

проводится ростом внутриклеточного Ca^{2+} , активацией фосфолипазы, NOS и энзимов фосфорилирования, в результате чего и высвобождаются ПГ и NO. Эти агенты диффундируют экстрацеллюлярно и облегчают освобождение транмиттеров (ретроградная трансмиссия) в первичных афферентных терминалях. Фосфорилирование внутриклеточных протеинов (энзимов или рецепторов NMDA) способствует дополнительному повышению чувствительности [15]. Спинальные NMDA-рецепторы играют важную роль в инициации многих болевых состояний, они повышают свою активность при активации PKA и PKC, а ингибиторы этих протеинкиназ при интратекальном введении в эксперименте, напротив, оказывают тормозящее действие на повышенную активность нейронов задних рогов.

Таким образом, все медиаторы и рецепторы ноцицепции на спинальном уровне, где фокусируется болевая стимуляция, находятся в состоянии косвенного взаимодействия, в результате которого может происходить как экскалация, так и торможение боли. Эти взаимодействия в настоящее время активно изучаются наукой о боли.

Формируемый структурами спинного мозга ноцицептивный поток восходит, как было описано выше, к центральным структурам головного мозга, принимающим непосредственное участие в его модуляции.

2.4. Супраспинальный уровень формирования и модуляции боли

Ноцицептивная импульсация от спинальных структур не только передается к соответствующим отделам головного мозга, но и подвергается модуляции. Существуют естественные структуры и механизмы, способные ингибировать или облегчать боль. Главное значение в контроле ноцицептивной трансмиссии принадлежит околосерому веществу и ростровентромедиальному отделу продолговатого мозга, рассматриваемым в качестве системы медиации торможения ноцицептивной трансмис-

сии сверху вниз [10]. Электрическая стимуляция этих зон мозга в эксперименте приводит к полной аналгезии у животных. Представления о механизмах контроля и модуляции боли лежат в основе клинического эффекта анальгетических средств.

Ключевым фактором запуска *систем нисходящего контроля боли* является достижение критического уровня трансмиссии боли от активированных спинальных структур к головному мозгу [18]. Анатомическим субстратом нисходящего контроля боли служит проекционный путь от ростромедиального продолговатого мозга через дорсолатеральный канатик, оканчивающийся терминалями на всех уровнях дорсального рога спинного мозга. Околоводопроводное серое вещество оказывает не прямое модулирующее влияние на дорсальный рог через взаимодействие с ростровентромедиальной зоной. Эта нисходящая модулирующая боль система является субстратом, реализующим действие опиоидных анальгетиков. Вышеуказанные зоны мозга богаты опиоидными рецепторами, т.е. мембранными пептидами, связывающимися с опиоидными агонистами и антагонистами, и представляют собой *эндогенную опиоидную систему*. Прямая аппликация морфина или другого опиоидного агониста на ростровентромедиальную зону продолговатого мозга в эксперименте приводит к развитию мощной аналгезии, и эта зона остается главной в реализации действия морфина и других опиоидных агонистов при системном введении.

Известно четыре основных типа опиоидных рецепторов: μ (мю), δ (дельта), κ (каппа) и ORL-1 (опиоидоподобные) рецепторы [18]. Основное клиническое значение имеют μ -рецепторы и активирующие их опиоидные лекарственные препараты. Большая часть существующих опиоидных анальгетиков относится к разряду μ -агонистов, некоторые — к κ -агонистам, а некоторые имеют смешанный механизм действия (рассматриваются в главе 5 «Опиоидные анальгетики»). δ -рецепторы представляют собой субстрат связи с эндогенными опиоидными пеп-

тидами (энкефалины, эндорфины, динорфины), высвобождаемыми в разных отделах периферической и центральной нервной системы и участвующими в регуляции многих физиологических функций организма, в том числе болевой чувствительности. Эти эндогенные пептиды подвергаются быстрому гидролизу. Некоторым контролирующим действием на спинальную трансмиссию обладают энкефалины. ORL-1-рецепторы выступают в качестве ингибирующих, хотя их эндогенный агонист именуют «ноцицептин». Этот пептид продуцирует спинальную аналгезию, но может действовать как антиопиоид на супраспинальном уровне.

Хорошо изучено действие опиоидов на спинальном и стволовом уровнях. Механизм опиоидной аналгезии на спинальном уровне включает:

- торможение освобождения транмиттеров (глутамата, субстанции Р) из ноцицептивных С-волокон, приводящее к снижению возбуждения спинальных нейронов при прохождении болевой импульсации;
- постсинаптическое ингибирование передачи нейронами информации от спинного мозга к структурам головного мозга.

Этот двойной механизм способен обеспечить тотальный блок сенсорной информации. В клинической практике данный эффект можно достичь, используя спинальный способ введения малой дозы опиоида, но при системном введении требуются более высокие дозы, сопряженные с побочными эффектами [8].

Уровень опиоидной аналгезии зависит от ряда патологических факторов. Например, повреждение нерва может сопровождаться потерей опиоидных рецепторов и, как следствие, снижением анальгетического эффекта опиоида. Повреждение нерва может приводить к перевозбуждению спинальных нейронов и гипералгезии, на фоне которых действие опиоида снижается и оказывается недостаточным для устранения боли (так называемая опиоидная толе-

рантность). Главным источником генерации гипералгезии, связанной с повреждением нервов и ишемией, являются NMDA-рецепторы, активация которых в этих условиях вызывает патологические изменения процессов периферической и центральной трансмиссии. Нормальные ноцицептивные А-волокна начинают проводить болевую импульсацию в ответ на неболевые стимулы (*аллодиния*). При этом опиоиды малоэффективны. Центральные терминалы А-волокон не содержат опиоидных рецепторов, поэтому аллодинию можно контролировать опиоидами только частично — через постсинаптические рецепторы, популяция которых по сравнению с пресинаптическими малочисленна. При этом действие опиоидов редуцировано. Для лечения нейропатических состояний, таких как аллодиния, требуются другие подходы.

В настоящее время изучается и роль нейрпептида холецистокинина в развитии толерантности к опиоидам; известно, что его антагонисты могут предотвращать или устранять опиоидную толерантность, а также толерантность к метамизолу и его перекрестную толерантность с морфином. Эти взаимодействия происходят на уровне околоводопроводного серого вещества, что указывает на определенное сходство действия опиоидных и неопиоидных анальгетиков на центральном уровне [22].

Важным местом приложения действия опиоидов являются ствол и средний мозг (серое вещество и росто-вентромедиальная зона), где опиоид ингибирует активные и предохраняет неактивные клетки в условиях поступающей болевой импульсации, т.е. модулирует восходящий болевой поток, тормозя его.

В сферу действия опиоидов входят также околоводопроводное серое вещество, парабрахияльная зона и таламус, участвующие в реализации аффективных и когнитивных функций.

Наряду с эндогенной опиоидной системой в процессах ноцицепции-антиноцицепции участвуют разные неопиоидные центральные механизмы.

Аденозин, высвобождаемый в ответ на активацию NMDA-рецепторов, связывается с соответствующими пуриновыми рецепторами, оказывая обратное тормозящее действие. Агонисты пуриновых рецепторов и агенты, предотвращающие деградацию пуринов, рассматриваются как перспективные антинейропатические средства [3, 8].

Роль центрального ингибирующего нейротрансмиттера и модулятора боли выполняет *гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК), действие которой могут потенцировать бензодиазепины и барбитураты, вызывающие анксиолитический и общеанестетический эффект. ГАМК также участвует в реализации центральных нейротропных функций гонадотропных гормонов, определяющих половые различия в реакции на опиоидные анальгетики. Нейропептиды (прогестерон, тестостерон, дезоксикортикостерон) и некоторые их метаболиты способны связываться с ГАМК-рецепторами, имеющими места связи с нейростероидами. В результате ГАМК-рецепторы активируются и модулируют длительность и частоту открытия ионных каналов.

Различные нейропептиды по-разному влияют на фармакокинетику и фармакодинамику опиоидов, на их анальгетический эффект, опосредуемый мозговыми опиоидными рецепторами [6, 7].

ГАМК как тормозной медиатор ЦНС обладает свойством тонического угнетающего влияния на нейрональную активность, которая ингибирует постсинаптическую передачу в нейронах серого вещества и ростровентромедиальной зоны. Синтетические агонисты рецепторов ГАМК используются в клинике как средства торможения психомоторной деятельности (бензодиазепины) и купирования нейропатических болевых состояний, в том числе обусловленных хроническим воспалением, тяжелой травмой или оперативными вмешательствами (антиконвульсанты габапентин, прегабалин — см. главы 8 и 13).

Моноаминергическая система среднего мозга и ствола является важным самостоятельным элементом нисходящего контроля спинальной трансмиссии боли и необходима

для реализации антиноцицептивного действия опиоидов. Нисходящее торможение реализуется при участии адренергических α_2 -рецепторов (но не α_1 - или β -рецепторов), локализующихся в разных отделах головного и спинного мозга, преимущественно в ростровентролатеральном отделе продолговатого мозга [8].

Активация α_2 -адренорецепторов путем системного введения адренопозитивных препаратов типа клонидина, метилдофа сопровождается снижением реакции на болевые раздражители и значительным усилением анальгетического эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков [23, 24]. Несмотря на выраженное центральное антиноцицептивное действие указанные адренопозитивные препараты практически не используются в анестезиологии, поскольку обладают и другими свойствами, ограничивающими их широкое применение: гипотензивным (точнее антигипертензивным) действием и седацией. Сложно предвидеть оптимальную анальгетическую дозу α_2 -адреноагониста, которая не вызовет побочных эффектов. Вместе с тем препараты этого ряда, согласно результатам приведенных выше исследований, хорошо предотвращают и устраняют гипердинамические реакции кровообращения (гипертензия, тахикардия), связанные с операционной травмой, стабилизируют течение общей анестезии, улучшают качество послеоперационной аналгезии, снижая потребность в опиоидном анальгетике, что подтверждает экспериментальные данные об их антиноцицептивных свойствах.

Определенная роль в центральной модуляции боли принадлежит также *серотонинергическим ингибирующим механизмам*, реализуемым при участии разных серотониновых рецепторов. Ноцицептивная афферентная импульсация, приводящая к экспрессии рецепторов для субстанции Р и НК в заднем роге, по специфическим проекционным нейронам поступает в парабрахияльную зону ствола и частично в околowodопроводное серое вещество, таламус и ретикулярную формацию. При этом происходит взаимодействие с гипоталамусом и амигдалой, включающимися

в процесс нисходящей серотонинергической и адренергической модуляции ноцицептивного входа от ствола мозга. Серотонин- и адренергическая системы регулируют не только боль, но и аппетит, циклы сна, бодрствования, настроение. Активация ингибирующих серотониновых 5-НТ₁-рецепторов приводит к подавлению боли. Эти рецепторы являются мишенью для триптанов при лечении некоторых видов боли. Однако теперь известно также, что нисходящие серотонинергические пути имеют и проноцицептивную функцию. Они могут осуществлять обратный драйв к спинному мозгу путем активации нисходящих 5-НТ-нейронов популяции 5-НТ₃-рецепторов. Этот механизм действует при персистирующей НПБ [10] и сопряжен с такими клиническими проявлениями, как страх, депрессия, гнев [8]. Серотонинергические средства могут оказывать влияние на норадренергические системы, рецепторы NMDA, опиоидов, аденозина. Эти взаимодействия изучаются, как и возможности лечебных воздействий на серотонин- и адренергическую системы, в целях достижения обезболивания.

Агенты, способные вызывать так называемый блок обратного захвата серотонина и норадреналина и повышать синаптический уровень этих моноаминов, могут ослаблять боль. Такой механизм действия (наряду с опиоидным) присущ, например, трамадолу. Применительно к серотонинергическим структурам ЦНС следует иметь в виду, что активация рецепторов типа 5-НТ₁ при повышении синаптического 5-НТ сопровождается ингибирующим действием на боль, а активация 5-НТ₃-рецепторов, напротив, повышает возбудимость нервных волокон и усиливает боль. Столь сложные центральные серотонинергические механизмы модуляции боли пока не позволяют найти эффективные антиноцицептивные средства этого профиля для применения в анестезиологии, хотя ранее такие попытки предпринимались (серотонинергический препарат кетансерин в этом качестве себя не оправдал).

В целом все системы модуляции боли являются частью адаптивных механизмов, включающихся в ответ на действие внешних и внутренних факторов.

Таким образом, на разных уровнях периферической и центральной нервной системы осуществляются многочисленные комплексные взаимодействия между разными рецепторами, каналами и трансмиттерами, что создает условия для поиска рациональных комбинаций лекарственных средств в случае недостаточного эффекта единственного агента. Изменения в медиации боли при разных патологических состояниях могут влиять на эффективность анальгетических средств и затруднять достижение оптимального результата. Даже на основании кратко изложенных в этой главе сведений о многогранных механизмах формирования боли ясно, что представление о них необходимо для понимания невозможности упрощенного подхода к АЗ пациента, особенно в большой хирургии со всеми ее специальными областями.

Литература

1. Афанасьева А.Н., Одицова И.Н., Удут В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2007. — № 4. — С. 67–71.
2. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Михайлович В.А., Страшнов В.И. Адренергическая аналгезия. — СПб., 1994. — 213 с.
3. Карелов А.Е. Пуриновая аналгезия: результаты экспериментов и перспективы клинического применения // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2010. — № 5. — С. 86–89.
4. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 140 с.
5. Осипова Н.А., Игнатов Ю.Д., Ветшева М.С. и др. Клофелин как компонент общей анестезии и послеоперационного обезболивания в онкохирургии // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1989. — № 6. — С. 14–18.
6. Aloisi A.M., Craft R.M., Marchand S. The effect of gonadal hormones on pain // In: *Proceeding 11th Congress on Pain*. Sydney, 2005 / Eds. H. Flor, E. Kalso, J. Dostrovsky. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 301–309.
7. Cicero T.J., Nock B., O'Connor L., Meyer E.R. Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: activation and organizational effects // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 300. — P. 695–701.
8. Dickenson A.H. Preclinical mechanisms related to the clinical pharmacology of analgesics // In: *Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus*. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 13–18.
9. Gold M.S. Ionchannel: recent advances and clinical applications // In: *Proceedings 11th World Congress on Pain* / Eds. H. Flor, E. Kalso, J. Dostrovsky. — Seattle: IASP Press, 2006. — P. 73–92.

10. *Heinrichen M.M.* Central processing of pain: modulation of nociception // In: Pain 2005 – an Updated Review. Refresher Course Syllabus. – Seattle: IASP Press, 2005. – P. 49–58.
11. *Jovanovic K., Surbatovic M., Filipovic N., Romic P.* Correlation proinflammatory response and severity and outcome of trauma // *Eur. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 22. – № 34. – P. 161.
12. *Kim H., Dionne R.A.* Genetics, pain and analgesia // *Pain: Clinical Updates.* – 2005. – Vol. 13. – № 3. – P. 1–4.
13. *Lai J., Porreca F., Hunter J.C., Gold M.S.* Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 371–397.
14. *Marceau F., Regoli D.* Bradykinin receptor ligands // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – Vol. 10. – P. 845–852.
15. *Noguchi K.* Pain and neuroplastic changes in the dorsal root ganglia // In: *Proceedings 11th Congress on Pain. Sydney, 2005* / Eds. H. Flor, E. Kalso, J. Dostrovsky. – Seattle: IASP Press, 2005. – P. 93–108.
16. *Rittner H.L., Stein C.* Neuroimmune interactions in inflammatory pain // *Euroanaesthesia 2005. Vienna, Austria. Refresher Course.* – ESA, 2005. – P. 275–278.
17. *Shu X., Mendell L.M.* Acute sensitization by NGF of the response of small-diameter sensory neurons to capsaicin // *J. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 2931–2938.
18. *Smith M.T., Muralidharan A.* Pharmacogenetic // *Pain: Clinical Updates.* – 2010. – Vol. 8. – P. 1–8.
19. *Sommers C., Sorkin L., Kress M.* Cytokine-induced pain: from molecular mechanisms to human pain state // In: *Proceedings 11th World Congress on Pain. Sydney, 2005.* – Seattle: IASP Press, 2005. – P. 131–145.
20. *Surbatovic M., Jovanovic K., Filipovic N., Romic P.* Immunomonitoring in severe sepsis: with antiinflammatory cytokines to measure? // *Eur. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 22. – № 34. – P. 160.
21. *Vellani V., Mapplebeck S., Moriondo A. et al.* Protein kinase C activation potentiates gating of the vanilloid receptor VR1 by capsaicin, protons, heat and anandamide // *J. Physiol.* – 2001. – Vol. 534 (Pt. 3). – P. 813–825.
22. *Wessendorf M.W., Vaughan C.W., Venegas H.* Rethinking the PAG and RVM: supraspinal modulation of nociception by opioids and non-opioids // In: *Proceedings 11th World Congress on Pain, Sydney, 2005.* – Seattle: IASP Press, 2005. – P. 311–320.
23. *Wood J.N.* Molecular mechanisms of nociception and pain // In: *Pain 2005 – an Updated Review. Refresher Course Syllabus* / Ed. D.M. Justins. – Seattle: IASP Press, 2005. – P. 179–186.
24. *Yaksh T.* Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models // *Pharmacological Sciences.* – 1999. – Vol. 20. – № 8. – P. 327–329.

ГЛАВА 3

ТИПЫ БОЛИ И ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ

3.1. Типы боли

Выделяют два основных типа боли: *ноцицептивную* и *нейропатическую*, различающихся патогенетическими механизмами их формирования. Боль, обусловленную травмой, в том числе хирургической, относят к ноцицептивной; ее следует оценивать с учетом характера, масштабов, локализации повреждения тканей, временного фактора.

Ноцицептивная боль (НБ) — это боль, возникающая вследствие стимуляции ноцицепторов при повреждении кожи, глубоких тканей, костных структур, внутренних органов, согласно описанным выше механизмам афферентной импульсации и нейротрансмиссивным процессам. В интактном организме такая боль развивается сразу при нанесении локального болевого стимула и проходит при его быстром прекращении [11]. Однако применительно к хирургии речь идет о более или менее длительном ноцицептивном воздействии и нередко о значительных масштабах повреждения разных видов тканей, что создает условия для развития в них воспаления и персистирования боли, формирования и закрепления патологической хронической боли.

Ноцицептивная боль подразделяется на *соматическую* и *висцеральную* в зависимости от локализации повреждения: соматические ткани (кожа, мягкие ткани, мышцы, сухожилия, суставы, кости) или внутренние органы и ткани — оболочки внутренних полостей, капсулы внутренних органов, сами внутренние органы, клетчатка. Неврологические механизмы соматической и висцеральной НБ не идентичны, что имеет не только научное, но и клиническое значение (табл. 3.1).

Соматическая боль, вызванная раздражением соматических афферентных ноцицепторов, например при механической травме кожи и подлежащих тканей, имеет локализованный характер в месте повреждения и хорошо устраняется традиционными анальгетическими средствами — опиоидными или неопиоидными, в зависимости от интенсивности боли.

Таблица 3.1

Типы и источники боли

Типы боли	Источники боли
<i>Ноцицептивная:</i> – соматическая; – висцеральная	<i>Активация ноцицепторов:</i> – при повреждении, воспалении кожи, мягких тканей, мышц, фасций, сухожилий, костей, суставов; – при повреждении оболочек внутренних полостей, внутренних органов (паренхиматозных и полых), перерастяжении или спазме полых органов, сосудов; ишемии, воспалении, отеке органов
<i>Нейропатическая</i>	Повреждение периферических или центральных нервных структур
<i>Психологический компонент боли</i>	Страх предстоящей боли, неустранимая боль, стресс, депрессия, нарушение сна

Висцеральная боль имеет ряд специфических отличий от соматической. Периферическая иннервация разных внутренних органов функционально различна. Рецепторы многих органов при активации в ответ на повреждение не вызывают сознательного восприятия стимула и опре-

деленного сенсорного, в том числе болевого, ощущения. Центральная организация висцеральных ноцицептивных механизмов по сравнению с соматической ноцицептивной системой характеризуется значительно меньшим количеством сепаратных сенсорных путей [14]. Висцеральные рецепторы участвуют в формировании болевых и неболевых сенсорных ощущений и взаимосвязаны с автономной регуляцией. Аfferентная иннервация внутренних органов содержит также индифферентные (*молчащие*) волокна, которые могут становиться активными при повреждении и воспалении органа. Этот тип рецепторов участвует в формировании хронической висцеральной боли, поддерживает длительную активацию спинальных рефлексов, нарушение автономной регуляции и функции внутренних органов. Повреждение и воспаление внутренних органов нарушает нормальный паттерн их моторики и секреции, что, в свою очередь, резко изменяет среду вокруг рецепторов и приводит к их активации, последующему развитию сенситизации и висцеральной гипералгезии.

При этом может происходить передача сигналов от поврежденного органа к другим органам (так называемая висцеро-висцеральная гипералгезия) или к проекционным зонам соматических тканей (висцеро-соматическая гипералгезия). Таким образом, при разных висцеральных аллогенных ситуациях висцеральная гипералгезия может принимать различные формы (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Виды гипералгезии при висцеральной боли

Вид гипералгезии	Локализация
Висцеральная	Сам орган при его ноцицептивной стимуляции или воспалении
Висцеро-соматическая	Зоны соматических тканей, куда проецируется висцеральная гипералгезия
Висцеро-висцеральная	Передача гипералгезии с первоначально вовлеченного внутреннего органа на другие, чья сегментарная аfferентная иннервация частично перекрывается

Гипералгезию в поврежденном органе рассматривают как первичную, а висцеро-соматическую и висцеро-висцеральную — как вторичную, поскольку она возникает не в зоне первичного повреждения [16].

Источниками висцеральной боли могут быть: образование и накопление в поврежденном органе болевых субстанций (кинины, ПГ, гидрокситриптамин, гистамин и др.), ненормальное растяжение или сокращение гладкой мускулатуры полых органов, растяжение капсулы паренхиматозного органа (печень, селезенка), аноксия гладких мышц, тракция или компрессия связок, сосудов; зоны некроза органов (поджелудочная железа, миокард), воспалительные процессы. Многие из этих факторов действуют при внутриполостных хирургических вмешательствах, что определяет их более высокую травматичность и больший риск послеоперационных дисфункций и осложнений по сравнению с неполостными операциями. В целях снижения этого риска ведутся исследования по совершенствованию методов АЗ, активно разрабатываются и внедряются малоинвазивные торако-, лапароскопические и другие эндоскопические операции. Пролонгированная стимуляция висцеральных рецепторов сопровождается возбуждением соответствующих спинальных нейронов и вовлечением в этот процесс соматических нейронов спинного мозга (так называемое висцеро-соматическое взаимодействие). Эти механизмы опосредуются NMDA-рецепторами и ответственны за развитие висцеральной гипералгезии и периферической сенситизации.

Нейропатическая боль (НПБ) — особое и наиболее тяжелое проявление боли, связанной с повреждениями и заболеваниями периферической или центральной соматосенсорной нервной системы. Она развивается вследствие травматического, токсического, ишемического повреждения нервных образований и характеризуется ненормальными сенсорными ощущениями, усиливающими эту патологическую боль. НПБ может быть жгучей, ко-

лющей, спонтанно возникающей, пароксизмальной, может провоцироваться неболевыми стимулами, например движением, прикосновением (так называемая *аллодиния*), распространяется радиально от зоны повреждения нерва [5, 6]. Основные патофизиологические механизмы НПБ включают периферическую и центральную сенситизацию (повышение возбудимости периферических и спинальных ноцицептивных структур), спонтанную эктопическую активность поврежденных нервов, симпатически усиленную боль за счет высвобождения норадреналина, стимулирующего нервные окончания с вовлечением в процесс возбуждения соседних нейронов при одновременном снижении нисходящего тормозного контроля этих процессов с многообразными тяжелыми сенсорными расстройствами [3, 5].

Наиболее мучительным проявлением НПБ служит ФБС после ампутации конечностей, связанный с пересечением всех нервов конечности (деафферентация) и формированием перевозбуждения ноцицептивных структур. НПБ часто устойчива к терапии обычными анальгетическими средствами, длительно существует и не уменьшается со временем [13, 18]. Механизмы НПБ уточняются в экспериментальных исследованиях. Ясно, что происходит нарушение процессов сенсорной информации, повышение возбудимости (сенситизация) ноцицептивных структур, страдает ингибирующий контроль [15, 17]. Продолжается разработка специальных подходов к профилактике и лечению НПБ, направленных на снижение перевозбуждения периферических и центральных структур сенсорной нервной системы. В зависимости от этиологии клинических симптомов используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), аппликации мазей и пластырей с местными анестетиками, глюкокортикостероидами (ГКС) или НПВП; миорелаксанты центрального действия, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ТЦА, антиконвульсанты. Последние представляются наиболее перспективными применительно к тяжелым

нейропатическим болевым синдромам, связанным с травмой нервных структур, которые будут рассмотрены ниже.

Персистирующая/воспалительная боль в зоне хирургического или другого инвазивного воздействия развивается при продолжающейся стимуляции ноцицепторов медиаторами боли и воспаления, если эти процессы не контролируются профилактическими и лечебными средствами. Неустраненная персистирующая послеоперационная боль является основой хронического послеоперационного болевого синдрома. Описаны разные его виды: постторакалотомический, постмастэктомический, постгистерэктомический, постгерниотомический и др. [12, 19]. Такая персистирующая боль, по данным разных авторов, может продолжаться дни, недели, месяцы, годы. Проводимые в мире исследования указывают на высокую значимость проблемы персистирующей послеоперационной боли и ее предотвращения. Развитию такой боли могут способствовать многие факторы, действующие перед, во время и после операции. В числе предоперационных факторов — психо-социальный статус пациента, исходная боль в месте предстоящего вмешательства, другие сопутствующие болевые синдромы; в числе интраоперационных — хирургический доступ, степень инвазивности вмешательства и повреждение нервных структур; в числе послеоперационных — неустраненная послеоперационная боль, средства ее лечения и дозы, рецидив болезни (злокачественная опухоль, грыжа и др.), качество ведения пациента (наблюдение, консультации лечащего врача или в клинике боли, использование специальных тестирующих методов и др.) [19].

Следует учитывать нередкое сочетание разных типов боли. В хирургии при внутриполостных операциях неизбежна активация механизмов как соматической, так и висцеральной боли. При неполостных и внутриполостных операциях, сопровождающихся травмой, пересечением нервов, сплетений создаются условия для развития на фоне соматической и висцеральной боли проявлений НПБ с последующей ее хронизацией.

Нельзя недооценивать значение *психологического компонента*, сопутствующего боли или ожидаемой боли, что особенно актуально для хирургических клиник. Психологическое состояние пациента существенно влияет на его болевую реактивность, и наоборот, наличие боли сопровождается отрицательными эмоциональными реакциями, нарушает стабильность психологического статуса. Этому есть объективное обоснование. Например, у пациентов, поступающих на операционный стол без премедикации (т.е. находящихся в состоянии психоэмоционального напряжения), при сенсометрическом исследовании регистрируется существенное изменение реакций на электрокожный раздражитель по сравнению с исходными, а именно — порог боли (ПБ) значительно снижается (боль обостряется), либо, напротив, повышается (т.е. болевая реактивность снижается). При этом выявлены важные закономерности при сравнении анальгетического действия стандартной дозы фентанила 0,005 мг/кг массы тела у людей со сниженной и повышенной эмоциональной болевой реакцией. У пациентов с эмоциональной стресс-аналгезией фентанил вызывал достоверное возрастание ПБ в 4 раза, а у пациентов с высокой эмоциональной болевой реактивностью ПБ существенно не изменялся, оставаясь низкими [8]. В этом же исследовании установлена ведущая роль бензодиазепинов в устранении предоперационного эмоционального стресса и достижении оптимального фона для развития анальгетического эффекта опиоида.

Наряду с этим известны так называемые психосоматические болевые синдромы, связанные с психоэмоциональными перегрузками разного рода, а также соматопсихологические, возникающие на фоне органических заболеваний (например, онкологических), когда психологический компонент вносит существенный вклад в обработку и модуляцию болевой информации, усиливая боль, так что в конечном итоге формируется картина смешанной соматической, соматопсихологической и психосоматической боли [10].

Правильная оценка типа боли и ее интенсивности в зависимости от характера, локализации и масштабов хирургического вмешательства лежит в основе назначения средств ее адекватной терапии. Еще более важен профилактический патогенетический подход к плановому выбору конкретных антиноцицептивных средств для оперативных вмешательств разного типа, чтобы избежать неполноценной АЗ, формирования сильного послеоперационного болевого синдрома и его хронизации.

3.2. Основные группы средств защиты от боли, связанной с травмой тканей

В хирургической клинике специалистам приходится иметь дело с острой болью разного типа, интенсивности, продолжительности, влияющих на определение тактики не только обезболивания, но и ведения пациента в целом. Так, в случае непредвиденной, внезапно возникшей острой боли, связанной с основным (хирургическим) или сопутствующим заболеванием (перфорация полого органа брюшной полости, острый приступ печеночной/почечной колики, стенокардии и др.), обезболивание начинают, установив причину боли и тактику ее устранения (хирургическое лечение или лекарственная терапия заболевания, вызвавшего боль).

В плановой хирургии речь идет о заранее прогнозируемой боли, когда известно время нанесения хирургической травмы, локализация вмешательства, предполагаемые зоны и масштабы повреждения тканей и нервных структур. При этом подход к защите пациента от боли, в отличие от обезболивания при фактически развившейся острой боли, должен быть превентивным, направленным на торможение процессов запуска ноцицептивных механизмов до начала действия хирургической травмы.

В основе построения адекватной АЗ пациента в хирургии лежат рассмотренные выше многоуровневые нейротрансмиттерные механизмы ноцицепции. Исследования

по совершенствованию АЗ в разных областях хирургии активно продолжают и наряду с известными традиционными средствами системной и регионарной анестезии и анальгезии в последние годы обоснована значимость ряда специальных средств антиноцицептивного действия, повышающих эффективность и уменьшающих недостатки традиционных средств.

Средства, использование которых целесообразно для защиты пациента от боли на всех этапах хирургического лечения, делятся прежде всего на две основные группы:

- антиноцицептивные средства системного действия;
- антиноцицептивные средства местного (регионарного) действия.

3.2.1. Антиноцицептивные средства системного действия

Эти лекарственные средства подавляют тот или иной механизм боли, поступая в системный кровоток при разных способах введения (внутривенно, внутримышечно, подкожно, путем ингаляции, внутрь, ректально, трансдермально, трансмукозально) и воздействуя на соответствующие мишени. Многочисленные средства системного действия включают препараты самых разных фармакологических групп, отличающихся определенными антиноцицептивными механизмами и свойствами. Их мишенями могут быть периферические рецепторы, сегментарные или центральные ноцицептивные структуры, включая кору головного мозга.

Существуют разные классификации системных антиноцицептивных средств, основанные на их химической структуре, механизме действия, клинических эффектах, а также учитывающие правила их медицинского использования (контролируемые и неконтролируемые) [1, 7, 9]. Эти классификации включают разные группы анальгетических препаратов, основным фармакологическим свойством которых является устранение или ослабление боли.

Однако в анестезиологии, кроме собственно анальгетических, используются и другие средства системного действия с антиноцицептивными свойствами, которые принадлежат к иным фармакологическим группам и играют не менее важную роль в АЗ пациента. Их действие ориентировано на разные звенья ноцицептивной системы и механизмы формирования острой боли, связанной с оперативным вмешательством.

На современном этапе развития медицинской науки считаем целесообразным ориентироваться в практической деятельности на перечень антиноцицептивных средств разного механизма действия, представленный на рис. 3.1, для

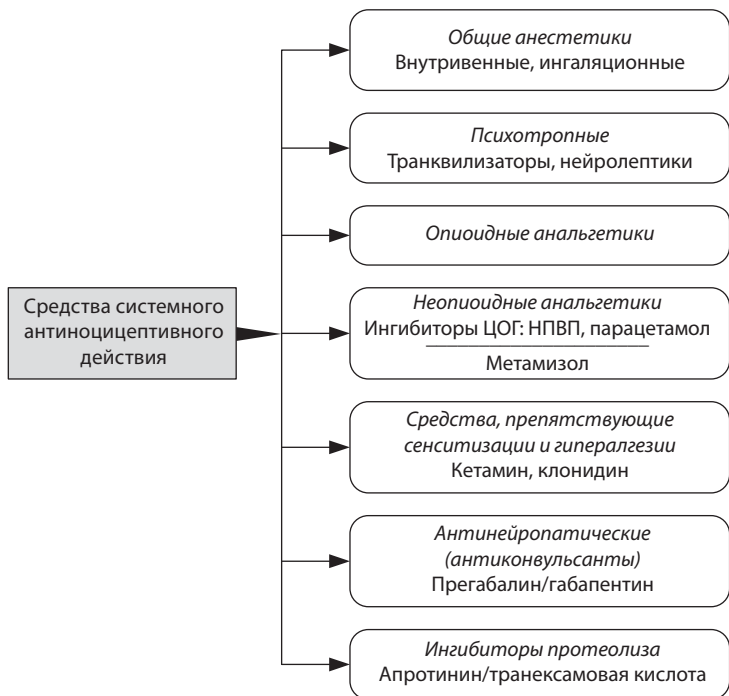


Рис. 3.1. Целесообразный перечень средств системной периоперационной АЗ пациента разного механизма действия

правильного их выбора в зависимости от конкретной клинической ситуации. Эта собственная рабочая классификация включает не только классические анальгетические средства, гипнотики и общие анестетики, но и патогенетически обоснованные дополнительные средства, повышающие эффективность и безопасность АЗ, особенно в большой хирургии.

Данный перечень базируется на изложенных выше механизмах и типах острой боли и, согласно собственному опыту, хорошо зарекомендовал себя в условиях многопрофильной хирургической клиники при оперативных вмешательствах широкого диапазона — от малотравматичных неполостных до обширных внутриполостных, торакоабдоминальных, одномоментных, выполняемых в разных зонах организма с соматической и висцеральной иннервацией. Это не означает, что в каждом случае применялся весь перечень средств. Он может быть узким или максимально широким, включающим почти все перечисленные средства, в зависимости от вида оперативного вмешательства и индивидуальных особенностей пациента. Подробные характеристики конкретных системных антиноцицептивных средств, методов анестезии и периоперационной аналгезии представлены в последующих клинических главах. В данной главе приведен основной перечень патогенетически обоснованных антиноцицептивных средств и обозначена необходимость мультимодального подхода к обеспечению системной АЗ пациента и индивидуального выбора ее компонентов.

3.2.2. Антиноцицептивные средства местного (регионарного) действия (местные анестетики)

В отличие от средств системного действия, местные анестетики оказывают свое действие при подведении их непосредственно к нервным структурам разного уровня (терминальным окончаниям, нервным волокнам, стволам, сплетениям, структурам спинного мозга). В зависимости от этого местная анестезия может быть поверхностной,

инфильтрационной, проводниковой, регионарной или нейроаксиальной (спинальной, эпидуральной). Местные анестетики блокируют генерацию и распространение потенциала действия в нервных тканях главным образом за счет угнетения функции каналов Na^+ в аксональных мембранах [13]. Каналы Na^+ являются специфическими рецепторами для молекул местных анестетиков. Разная чувствительность нервов к местным анестетикам может выражаться клинически значимой разницей блокады соматической сенсорной иннервации, моторных и преганглионарных симпатических волокон [21], что наряду с желаемой сенсорной блокадой может сопровождаться дополнительными побочными эффектами, рассматриваемыми ниже.

В данной книге главная роль отводится системной АЗ пациента как наиболее универсальной, которая может быть применена в любой ситуации по мультимодальному принципу, с индивидуальным выбором компонентов. При этом местный анестетик может оказаться дополнительным эффективным элементом, повышающим качество АЗ за счет местной, регионарной или центральной сенсорной блокады. При непродолжительных хирургических вмешательствах малой или средней травматичности инфильтрационная, регионарная или спинальная анестезия могут проводиться в чистом виде.

Приняв за основу собственную рабочую классификацию средств системной АЗ, представленную на рис. 3.1, переходим к подробной характеристике разных их групп, с акцентом на наиболее значимые для анестезиологии и хирургии аспекты.

Литература

1. *Бабаян Э.А., Гаевский А.В., Бардин Е.В.* Правовые аспекты оборота наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ и прекурсоров. — М.: МЦФЭР, 2000. — 438 с.
2. *Боль: Руководство для врачей и студентов / Под ред. Н.Н. Яхно.* — М.: МЕДпресс, 2009. — 302 с.

3. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007. — С. 56–57.
4. Кукушкин М.Л., Табеева Т.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: ИМАпресс, 2011. — 72 с.
5. Невропатическая боль: клинические наблюдения / Под ред. Н.Н. Яхно, В.В. Алексеева, Е.В. Подчуфаровой, М.Л. Кукушкина. — М., 2009. — 263 с.
6. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Нейропатическая боль в онкологии. — М., 2006. — 22 с.
7. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли: Клинические рекомендации. — М., 2011. — 71 с.
8. Осипова Н.А. Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии. — Л.: Медицина, 1988. — С. 137–179.
9. Смольников П.В. Боль: Выбор защиты: Фармакологический справочник. — М.: МАИК; Наука/Интерпериодика, 2001. — 560 с.
10. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли: Практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 26–29.
11. Basbaum A., Bushell M.C., Devor M. Pain: Basic mechanisms // In: Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Ed. D.M. Justins. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 3–12.
12. Basbaum A., Bushell M.C., Devor M. Pain: Basic mechanisms // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 3–10.
13. Butterworth J.F., Strichartz G.R. Molecular mechanisms of local anaesthesia: a review // Anaesthesiology. — 1990. — Vol. 72. — P. 711–734.
14. Cervero F. Mechanisms of visceral pain // In: Pain 2002 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 2002. — P. 403–411.
15. Dickenson A.H., Bee L.A. Neurobiological mechanisms of neuropathic pain and its treatment // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 277–286.
16. Giamberardino M.A. Urogenital pain and phenomena of viscero-visceral hyperalgesia // In: Pain 2002 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Ed. M.A. Giamberardino. — Seattle: IASP Press, 2002. — P. 413–422.
17. Hansson P.T. Neuropathic pain: definition, diagnostic criteria, clinical phenomenology and differential diagnostic issues // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 271–276.
18. Jensen T.S. Management of neuropathic pain // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 287–295.
19. Kehlet H. Persistent postsurgical pain: surgical risk factors and strategies for prevention // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 153–158.

20. *McMahon C.B.* Neuropathic pain mechanisms // In: Pain 2002 – an Updated Review. Refresher Course Syllabus. – Seattle: IASP Press, 2002. – P. 155–163.
21. *Veering B.* Focus on adjuvants in regional anaesthesia // Euroanaesthesia. Vienna, Austria. Refresher Course Lectures. – ESA, 2005. – P. 217–221.

ГЛАВА 4

НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА РАЗНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

В эту группу нами объединены неопиоидные антиноцицептивные средства периферического и центрального действия, не относящиеся к так называемым контролируемым (учетным) препаратам и представляющие патогенетическую значимость для периперационной АЗ пациента.

Анальгетические средства периферического действия тормозят возбуждение периферических болевых рецепторов медиаторами-алгогенами (цитокины, ПГ, брадикинин), выделяющимися при повреждении тканей. Такими свойствами обладают широко известные НПВП — ингибиторы фермента ЦОГ, — участвующего в синтезе PGE_2 , сенсibiliзирующего ноцицепторы, а также ГКС, тормозящие продукцию цитокинов, и ингибиторы протеаз, препятствующие образованию кининоподобных пептидов, к числу которых относится классический периферический медиатор боли и воспаления брадикинин, что подробнее будет рассмотрено ниже.

Следует подчеркнуть, что всем анальгетикам периферического действия присущи также противовоспалительные и противоотечные свойства, поскольку блокируемые этими препаратами периферические медиаторы боли являются одновременно факторами отека и воспаления.

К неопиоидным анальгетикам преимущественно центрального действия принадлежат парацетамол и метамизол, которые, в отличие от периферических анальгетиков, не обладают существенным противовоспалительным действием.

4.1. Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты в настоящее время рассматриваются как значимые средства снижения сенситизации периферических рецепторов, индуцирующей дальнейшее развитие центральной сенситизации и гипералгезии в условиях повреждения и воспаления тканей, сопровождающегося снижением порога А-δ- и С-ноцицептивных афферентов, начинающих реагировать не только на повреждающие, но и на индифферентные стимулы [5, 13]. Повреждение тканей запускает синтез арахидоновой кислоты из липидов поврежденных клеточных мембран, опосредуемый ферментом фосфолипазой, а арахидоновая кислота, в свою очередь, метаболизируется при участии ЦОГ с образованием ПГ (рис. 4.1). ПГ сенсibiliзируют ноцицепторы к медиаторам боли (брадикинину, гистамину), понижая порог чувствительности рецепторов. НПВП ингибируют ЦОГ, снижая уровень ПГ в тканях и тем самым уменьшают не только спонтанную боль, но и гиперчувствительность рецепторов. Поскольку ПГ играют роль генераторов не только периферической, но и центральной сенситизации и гипералгезии [30], понятно, что снижение их продукции в поврежденных тканях с помощью фармакологических агентов, таких как НПВП, может иметь большое значение в уменьшении последствий любой травмы, в том числе хирургической. Это и послужило основанием для широких целенаправленных исследований эффективности НПВП в качестве антиноцицептивного компонента периоперационной АЗ, проводимых до настоящего времени.

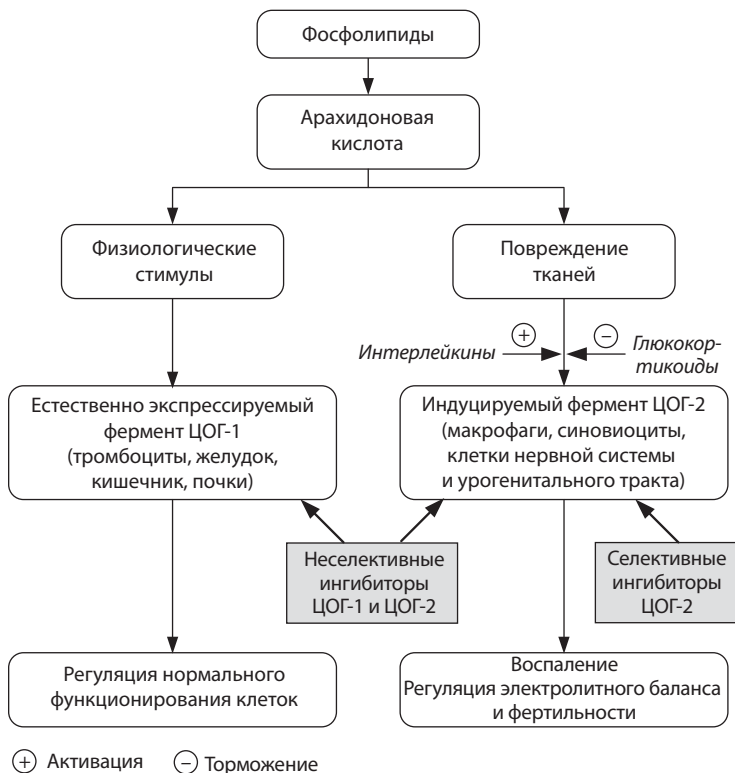


Рис. 4.1. Роль ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в организме и ингибирующие их агенты (Brune K., 2002; Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1997)

Наряду с этим ПГ играют важную роль во многих клеточных ответах, физиологических и патофизиологических процессах: модуляции воспалительной реакции, гемостаза, цитопротекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почечной гемодинамики, ангиогенеза, обмена в костно-мышечных тканях, а также участвуют в патогенезе рака [28].

Прежде чем перейти к характеристике НПВП — ингибиторов синтеза ПГ, необходимо подчеркнуть неоднородность класса ПГ и ферментов, участвующих в их образовании из арахидоновой кислоты, что определяет и неоднородность созданных с учетом этого НПВП. Бла-

годаря развитию молекулярной биологии в человеческих хромосомах идентифицированы гены, кодируемые к двум разным изоферментам ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что послужило затем основой для создания ингибиторов ЦОГ [16].

Физиологическая роль ЦОГ-1 и ЦОГ-2 различна. Первая вырабатывается в организме в строго определенных количествах и контролирует продукцию ПГ, регулирующих важные естественные функции (целостность слизистой оболочки ЖКТ, функции тромбоцитов, почечный кровоток). ЦОГ-2 в нормальных условиях обычно отсутствует; она образуется под действием определенных тканевых факторов, инициирующих воспаление и боль (TNF- α , цитокины и др.), например при повреждении, а подавляется ГКС [13, 16]. ЦОГ-2, участвующая в синтезе PGE₂ при воспалении, экспрессируется в «воспалительных» клетках — макрофагах, синовиоцитах — в условиях воспаления, но индукция этого изофермента до определенного базового уровня происходит в некоторых тканях и в нормальных условиях. Это имеет место в периферической нервной системе и спинном мозге, а также в почках и других органах мочеполовой системы, где ЦОГ-2 участвует в регуляции ноцицепции, электролитного баланса и фертильности. Таким образом, физиологическое значение обеих ЦОГ многообразно, что находит свое отражение в спектре свойств искусственно созданных противовоспалительных лекарственных средств — ингибиторов ЦОГ разных групп, а именно — кроме искомых лечебных эффектов (противовоспалительный и анальгетический) НПВП могут оказывать нежелательное побочное действие на течение некоторых естественных физиологических процессов в организме, регулируемых ПГ. Характер и степень выраженности основных и побочных эффектов разных НПВП зависит от особенностей их ингибирующего действия на ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Клинико-фармакологическая характеристика НПВП. Выделяют две основных группы НПВП: *неселективные*, т.е. ингибирующие как «воспалительную» ЦОГ-2, так и физиологическую ЦОГ-1, и *селективные* — ингиби-

рующие преимущественно ЦОГ-2. Соотношение блокирующей активности НПВП ЦОГ-1 и ЦОГ-2 характеризует потенциальную токсичность конкретного препарата: чем ниже эта величина, тем меньше токсичность. Например, это соотношение для мелоксикама составляет 0,33, для диклофенака — 2,2, для индометацина — 107 [9], т.е. по данному критерию разные представители НПВП могут различаться в сотни раз. Лечебная эффективность и степень токсичности являются основными факторами при выборе оптимального препарата, особенно при назначении его на этапах хирургического лечения больного.

Лечебные свойства как неселективных, так и селективных НПВП связаны с ингибированием ЦОГ-2 и, следовательно, продукции PGE₂, ответственных за развитие боли и воспаления. Побочные эффекты НПВП — результат неравномерного распределения их в тканях и органах.

Неселективные НПВП, имеющие кислую рН (от 3,5 до 5,0), отличаются высокой связываемостью с белками и сосудистым эндотелием; они преимущественно накапливаются в зонах с кислой средой (очаги воспаления, ЖКТ, почечные каналы) [16], поэтому наряду с полезными свойствами (обезболивающее и противовоспалительное действие вследствие блокады ЦОГ-2 в патологическом очаге) им присущи побочные эффекты, связанные с блокадой ЦОГ-2 в зонах селективного накопления:

- снижение барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ с возможным эрозированием;
- повышенная кровоточивость вследствие ослабления агрегационной способности тромбоцитов;
- тенденция к снижению почечного кровотока и диуреза, задержке воды, натрия и калия.

При хроническом воспалении дыхательных путей накопление НПВП в кислой среде слизистой оболочки бронхов может способствовать бронхоспазму.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 в отличие от неселективных не являются «кислотными» агентами, поэтому не оказывают существенного гастротоксического действия,

однако, как и неселективные ингибиторы ЦОГ, могут способствовать снижению экскреции почками воды и солей, развитию гипертензии и отеков, что особенно значимо для пациентов пожилого возраста и страдающих артериальной гипертензией и хронической сердечно-сосудистой недостаточностью. По своим фармакокинетическим характеристикам (низкая абсорбция и элиминация) селективные препараты менее пригодны при острой боли, чем неселективные, и находят свое применение преимущественно в лечении ревматоидных и остеоартритов. Считают, что, в отличие от неселективных ингибиторов ЦОГ, селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают не только периферическое действие, но и тормозят ЦОГ-2 на уровне ЦНС [38].

Безопасность селективных ингибиторов ЦОГ-2 до конца не изучена. Нельзя забывать о физиологической роли ЦОГ-2 в регуляции состояния эндотелия сосудов и периферического сосудистого тонуса посредством простаглицина и тромбоксана, а также репродуктивной функции [16]. Наряду с этим НПВП, особенно селективные, оказывают противораковое действие, так как ЦОГ-2 резко активизируется в разных опухолевых тканях, вызывая пролиферацию клеток, т.е. ингибиторы ЦОГ-2 тормозят канцерогенез. Есть сведения и о специфическом ЦОГ-независимом полезном действии одного из селективных ингибиторов ЦОГ-2 — целекоксиба, который тормозит активацию роста клеток колоректального рака, ингибируя протеинкиназу В, участвующую в клеточной прогрессии [25].

Таким образом, наряду с патогенетической значимостью НПВП как средств, тормозящих развитие острой боли, периферической и центральной гипералгезии у оперируемых больных, нельзя не принимать во внимание присущие им побочные эффекты, способные осложнить состояние пациента. В этом аспекте важен правильный выбор оптимальных препаратов для периоперационного применения с учетом их активности (анальгетической, противовоспалительной) и скорости элиминации из организма. При острой хирургической боли целесообразно использовать

высокоактивные и быстро элиминирующиеся НПВП. При этом, в случае развития побочных явлений, риск осложнений после отмены быстро элиминирующегося НПВП будет меньше по сравнению с медленно элиминирующимися.

К группе высокоактивных и быстро элиминирующихся препаратов относятся диклофенак, кетопрофен, лорноксикам (Ксефокам), кеторолак, период полувыведения которых колеблется от 2 до 10 ч, тогда как для других высокоактивных НПВП, таких как пироксикам, теноксикам, период полувыведения может достигать 7 сут [4, 16]. Среди оптимальной группы НПВП наиболее кислая реакция у диклофенака (рН 4,0) и кетопрофена (например Кетонала) (рН 4,2), наименее кислая — у лорноксикама (Ксефокама) (рН 4,9).

Существенно то, что НПВП не оказывают центрального депрессивного влияния на сознание и дыхание. Все НПВП почти полностью (до 99%) связываются с альбуминами плазмы, метаболизируются в печени, выделяются через почки [9, 16].

На современном уровне знаний НПВП представляют собой наиболее изученный и распространенный класс лекарственных средств противовоспалительного и анальгетического действия, применяемых в анестезиологии и хирургии в качестве одного из важных патогенетических компонентов антиноцицептивной защиты. При этом нельзя не принимать во внимание, что НПВП ингибируют только один (PGE_2) из целого комплекса факторов, генерирующих воспаление, боль, сенситизацию. Создание класса НПВП стало возможным благодаря открытиям теоретических наук в изучении одного из сложных нейрохимических механизмов боли и воспаления, реализуемого через синтез ПГ, что имеет большое значение для разных областей медицины, в том числе анестезиологии и хирургии, позволяя осуществлять лекарственную модуляцию — торможение этого звена ноцицепции и воспаления.

Продолжается изучение патофизиологической роли многих других факторов боли и воспаления: $\text{TNF-}\alpha$, бра-

дикинина, а также NGF — периферического медиатора сенситизации и гипералгезии, продуцируемого при персистирующих болевых состояниях, ассоциированных с воспалением, и поиск путей лекарственного воздействия на них. Особый интерес среди них представляет TNF- α , инициирующий каскадную продукцию проноцицептивных, провоспалительных цитокинов — IL-1 β , IL-6. Уже созданы образцы антагонистов TNF- α — препараты etanercept и infliximab, и есть положительные клинические результаты их применения у пациентов с хронической болью в спине и дискогенной болью, а антагонист IL-1 anakinra используется для лечения ревматоидного артрита [42].

Для уточнения эффективности, безопасности и показаний к использованию этих новых препаратов необходимы специальные контролируемые рандомизированные исследования. Цитокины рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени для контроля разных видов боли.

Среди известных в клинической медицине противовоспалительных средств кроме НПВП используются также ГКС, которые представляют интерес также как средства модуляции воспаления и ноцицепции при хирургических вмешательствах.

4.2. Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды не имеют столь широкого периперационного применения, как НПВП, хотя это представляется потенциально более результативным, поскольку их ингибирующее действие на процессы формирования боли и воспаления в поврежденных тканях проявляется в более ранней фазе, предшествующей индукции ЦОГ-2 и синтезу PGE₂ (см. рис. 4.1). ГКС тормозят продукцию TNF- α и цитокинов — интерлейкинов (IL), дающих начало экспрессии ЦОГ-2 и синтезу PGE₂ как в периферических тканях, так и в ЦНС, т.е. теоретически должны оказывать более радикальное антиноцицептивное и противовоспалительное

тельное действие, чем НПВП. В публикациях, посвященных патогенетическим механизмам воспаления, гипоксии, окислительного стресса у хирургических пациентов и при критических состояниях, ГКС фигурируют как один из важнейших компонентов противовоспалительной терапии и средство снижения активности фагоцитов [31].

Клинические данные о результатах использования ГКС для профилактики и лечения послеоперационной боли неоднозначны. Есть сообщения об анальгетическом и опиоидсберегающем эффекте метилпреднизолона при внутривенном введении в 1-е сут после ортопедических операций [39]. Другие авторы в рандомизированном исследовании у 80 пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию, не выявили улучшения послеоперационной анальгезии и достоверного снижения послеоперационной дозы опиоида при оральном приеме на этапе премедикации дексаметазона 8 мг или его комбинации с рофекоксибом 50 мг по сравнению с плацебо [19]. В этом исследовании для ОА авторы использовали пропופол, десфлуран и инфузию ремифентанила. Указанные агенты после прекращения их введения в организм не оставляют последствий в виде анальгезии и могут даже способствовать обострению болевой чувствительности, что будет рассмотрено в последующих главах. В данном случае средства противовоспалительного действия — ГКС и селективный ингибитор ЦОГ-2 — не являются патогномоничными в устранении периферической и центральной сенситизации и гипералгезии, основной источник которой — глутамат, а антагонист рецепторов глутамата (NMDA) кетамин не был применен на этапе общей анестезии.

Приведенный анализ, во-первых, подтверждает значимость мультимодального подхода к обеспечению полноценной АЗ пациента от операционной травмы, во-вторых, демонстрирует неэффективность так называемой предварительной (*preemptive*) анальгезии с помощью однократного введения перед операцией НПВП, ГКС или даже их сочетания. Противовоспалительный агент должен пред-

упреждать и предотвращать возобновление ноцицептивной импульсации из раны, т.е. создавать основу для предупреждающей, превентивной (*preventive*) аналгезии, предполагающей продолжение послеоперационной терапии [6]. В отношении НПВП эффективность такой тактики и сокращение потребности в опиоиде обоснованы многими исследованиями, тогда как опыт использования ГКС в целях предупреждающей аналгезии пока недостаточен для полноценного научного анализа, но они представляют интерес в этом аспекте в качестве альтернативного противовоспалительного средства, особенно при противопоказаниях к НПВП. При этом должны быть учтены побочные эффекты и ограничения к использованию ГКС, равно как и НПВП.

4.3. Ингибиторы протеолиза и кининогенеза

Кининовые пептиды относятся наряду с ПГ к классическим воспалительным и болевым медиаторам, участвующим в передаче сигналов от ноцицепторов. Кинины реализуют свой эффект посредством активации трансмембранных рецепторов брадикинина (рецепторы B_1 и B_2) при связывании с ними. Рецепторы B_2 относят к конституциональным, активируемым естественными молекулами организма животного и человека. Рецепторы B_1 в нормальных тканях неактивны, их экспрессия происходит при повреждении и воспалении тканей. На основании экспериментальных исследований считают, что рецепторам B_2 принадлежит ведущая роль в острой фазе, а рецепторам B_1 — в хронической фазе воспалительного и ноцицептивного ответа [29]. Ведутся поиски селективных антагонистов этих рецепторов и исследование в эксперименте эффектов некоторых их образцов. Специальных препаратов такого типа для клинического применения пока не существует, однако антикининовыми свойствами обладают некоторые известные лекарственные агенты, в частности ингибиторы про-

теиназ типа апротинина, используемые в разных областях хирургии преимущественно как антифибринолитические средства при большой кровопотере [1, 2, 3, 10]. Вместе с тем давно известны и другие полезные для хирургии свойства ингибиторов кининогенеза, которые выходят за рамки только гемостатического (антифибринолитического) эффекта, поскольку кинины активно участвуют в процессах воспаления и микроциркуляции, вызывая вазодилатацию, снижение артериального давления (АД), повышая проницаемость капилляров, способствуя развитию отека тканей. Ингибиторы протеиназ и кининогенеза устраняют эти патофизиологические эффекты кининов, уменьшают отек и воспаление, улучшают микроциркуляцию и заживление послеоперационных ран, что установлено в серьезных экспериментальных исследованиях 1960–1970-х годов [22, 24]. Ингибиторы кининогенеза оказывают также положительное действие на гемодинамику в условиях циркуляторного шока и ишемии миокарда, так как являются факторами депрессии миокарда и участвуют в патогенезе шока [32]. Есть указания на способность апротинина предотвращать адгезивные процессы в брюшной полости [7].

Таким образом, ингибитор кининогенеза следует рассматривать как целесообразный компонент АЗ во многих аспектах, поскольку это антиноцицептивный, противовоспалительный, протективный препарат, применяемый кроме того при гемодинамических расстройствах и кровопотере.

4.4. Парацетамол (ацетаминофен)

Парацетамол принадлежит к группе неопиоидных анальгетиков-антипиретиков. Химически представляет собой производное анилина. Является одним из наиболее широко применяемых в мире анальгетиков при разных видах боли.

Механизмы анальгетического действия парацетамола многообразны и реализуются преимущественно на уров-

не центральных структур спинного мозга. В отличие от НПВП, противовоспалительное и анальгетическое действие которых связано с ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на уровне тканей, парацетамол на эти периферические ферменты практически не влияет. Главный механизм его действия связан с ингибированием синтеза ПГ в центральных структурах [26]. Предполагают, что он оказывает выраженный анальгетический и антипиретический эффекты за счет специфического ингибирования идентифицированной в спинном мозге изоформы ЦОГ — ЦОГ-3, что в результате генетических взаимодействий приводит к ингибированию центральной ЦОГ-2 и синтеза ПГ [15]. Торможение активности ЦОГ-2 — не единственный механизм антиноцицептивного действия парацетамола на спинальном уровне. В эксперименте установлено, что он модулирует серотонинергическую антиноцицептивную систему мозга, стимулируя активность нисходящих серотонинергических путей путем непрямого взаимодействия с рецепторами 5-НТ₃. Это подтверждено в исследованиях у добровольцев [4, 35]. Индуцируемая парацетамолом анальгезия устранялась, если предварительно применялся антагонист 5-НТ₃-рецепторов.

В фармакологическом эксперименте получены также данные, указывающие на ингибирующее действие парацетамола на спинальную гипералгезию, индуцированную спинальным введением NMDA (0,5 нмоль) и субстанции Р (SP 0,5 нмоль). У животных, которым предварительно внутрибрюшинно вводили парацетамол 1,3 ммоль/кг, указанные факторы спинальную гипералгезию не вызывали. Последующее введение животным натурального субстрата для синтеза NO быстро устраняло антиноцицептивный эффект парацетамола, в связи с чем сделан вывод о способности парацетамола ингибировать синтез NO. Парацетамол оказывает также модулирующее действие на каннабиноидную систему [14]. В головном и спинном мозге парацетамол путем деацетилирования и конъюгирования с арахидоновой кислотой преобразуется до N-ара-

хидонилфеноламина, оказывающего антиноцицептивное действие на клеточном уровне. В эксперименте на модели НПБ установлено, что анальгетический эффект парацетамола опосредуется через каннабиноидную систему [18]. Таким образом, парацетамолу присущи механизмы, подавляющие не только боль, но и гипералгезию, что имеет важное практическое значение.

На большинстве моделей боли установлена анальгетическая эффективность парацетамола, но менее выраженная в сравнении с НПВП. По данным обзора Cochrane, анализ эффективности парацетамола при послеоперационной боли (в частности после удаления зуба мудрости) указывает на лучший эффект дозы 1000 мг по сравнению с дозой 500 мг [43].

Фармакокинетические характеристики парацетамола указывают на высокую биодоступность, в том числе при приеме внутрь (70–100%). Связывание с белками составляет 5–50% в зависимости от дозы. Пиковая плазменная концентрация при приеме внутрь достигается через 0,5–1,5 ч, при внутривенном введении — через 5 мин после 15-минутной инфузии; период полуэлиминации — 1,5–2,5 ч. Преимуществом парацетамола является хорошая переносимость и низкая токсичность даже в высоких дозах — до 1 г на 10 кг массы тела в сутки хотя возможны редкие случаи гепатотоксичности при использовании меньших доз, поэтому препарат не следует назначать пациентам с выраженным нарушением функции печени по данным биохимических показателей [5].

Гепатотоксическое действие рассматривают как редкое, но наиболее опасное осложнение терапии парацетамолом, которое возникает в основном при нарушении режима дозирования и недоучете факторов риска, в число которых входят: регулярный прием значительных доз алкоголя, голодание, алиментарное истощение, вирус иммунодефицита человека. В случае развития повреждения печени хороший терапевтический эффект достигается при быстром начале инфузии N-ацетилцистеина [41].

В терапевтических дозах парацетамол относительно безопасен для почек и имеет в этом отношении преимущество перед НПВП [24]. Он лишен также побочных влияний на систему кровообращения и ЖКТ, присущих НПВП и коксибам, и безопасен для применения в послеоперационном периоде в терапевтических дозах в течение нескольких дней [4].

В рекомендуемых дозах парацетамол не влияет на агрегацию тромбоцитов, а в высокой однократной дозе 30 мг/кг внутривенно у здоровых добровольцев оказывал антиагрегационный эффект, что может быть клинически значимым при наличии других нарушений гемостаза. В опытах *in vitro* парацетамол в комбинации с большими дозами НПВП повышал вызываемую последними ингибицию агрегации тромбоцитов, что может указывать на увеличение риска кровотечения при такой комбинации [33]. Парацетамол не обладает гематологической токсичностью. В редких случаях (у пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы — G6PD) может приводить к гемолизу [41].

Данные рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что при острой послеоперационной боли парацетамол снижает потребность в морфине при контролируемой пациентом аналгезии (КПА) на 20% в первые 24 ч, не влияя при этом на частоту побочных эффектов морфина и удовлетворенность пациентом обезболиванием [37].

При сочетании парацетамола с НПВП эффективность аналгезии значительно повышается по сравнению с вызываемой каждым компонентом в отдельности [17]. Некоторые авторы указывают на потенциальную вероятность взаимного усиления побочных эффектов комбинации парацетамол плюс НПВП у послеоперационных пациентов [27].

Собственный опыт по использованию парацетамола как неопиоидного компонента периоперационной мультимодальной аналгезии будет представлен ниже.

В целом, по признанию большинства исследователей, парацетамол в терапевтических дозах является эффективным неопиоидным анальгетиком с хорошей переносимостью терапии и очень редкими серьезными побочными эффектами. Он рассматривается как анальгетик первой линии при лечении разных видов острой и хронической боли умеренной интенсивности и как важный компонент мультимодальной аналгезии при сильной боли.

Для использования в анестезиологии разработана готовая форма парацетамола: раствор для внутривенного введения во флаконах (1 г в 100 мл), имеющий рН 5,5, осмолярность 290 мосм/л, хорошую местную переносимость и другие преимущества: удобство применения, отсутствие опасности контаминации. Обычная разовая доза 1 г (инфузия в течение 15 мин), суточная доза до 4 г. У пожилых дозу целесообразно сократить до 2–3 г/сут.

4.5. Метамизол

Метамизол (анальгин, дипирон) — дериват антипиретика феназона, открытого около 130 лет назад, имеет перед ним существенные преимущества: водорастворим, т.е. может вводиться парентерально, более активен, быстрее элиминируется [16]. Механизм действия метамизола точно не известен, возможно, имеет как центральную, так и периферическую природу. Метамизол обладает не только анальгетическим, но и антиспастическим действием при менее выраженных противовоспалительных свойствах. Его продолжают широко применять в разных областях медицины как обезболивающее и антиспастическое средство: при почечной и печеночной колике, ишемической кардиальной боли за счет релаксирующего действия на гладкую мускулатуру [23]. Элиминация активных метаболитов метамизола в однократной дозе происходит через 48 ч: одного наполовину, другого на одну треть; остальные метаболиты малозначимы. Основной метаболит — 4-метиламиноантипирин — связывается с белками плазмы на 60%. Считают,

что метамизол имеет широкий профиль безопасности. Реакции гиперчувствительности редки. К ним относят псевдоаллергические реакции в виде бронхоспазма и шока. Как и ацетилсалициловую кислоту, метамизол не следует использовать у пациентов со склонностью к аллергии и у больных бронхиальной астмой. К реакции гиперчувствительности в ответ на метамизол относится и агранулоцитоз, частота которого квалифицируется как очень редкое лекарственное осложнение: 1 случай на 1 млн в год и ниже.

В России и других странах метамизол широко применялся как ненаркотический анальгетик в хирургии, урологии (преимущественно в виде баралгина) в 1980–1990-х годах с хорошим результатом. В сочетании с опиоидом он оптимизировал эффект послеоперационного обезболивания, снижая дозу промедола на 65% по сравнению с контролем и предотвращая стрессовую гиперкортизолемию [8]. С появлением разных НПВП для парентерального введения началась тенденция к вытеснению метамизола как неопиоидного компонента послеоперационной аналгезии, хотя по мере накопления опыта применения НПВП становится очевидным, что ограничений и противопоказаний к их использованию в хирургии больше, чем к метамизолу и парацетамолу, хотя есть и несомненные достоинства. В медицине, как и в других сферах жизни и деятельности человечества, присутствует дань моде на определенных этапах на те или иные средства и способы лечения, причем нередко это происходит волнообразно: от бурной активности до почти полного забвения и наоборот, как это имеет место, например, с местной и регионарной анестезией. Все познается в сравнении, и постепенно находится наиболее разумное решение. А оно заключается в том, что не может быть единой панацеи для всех. Для каждого пациента надо выбрать то, что должно быть для него не только оптимально по основному эффекту, но и безопасно с учетом особенностей его организма. Возвращаясь к метамизолу, следует сказать, что он имеет значительно меньше противопоказаний в хирургии, чем НПВП. Метамизол не

обладает ulcerогенным действием, не нефротоксичен, не гепатотоксичен, не способствует геморрагическим проявлениям, но чаще вызывает кожные аллергические реакции. Как и НПВП, он не показан при бронхиальной астме. Возможные проявления гиперчувствительности могут быть свойственны и НПВП. Агранулоцитоз как следствие терапии метамизолом действительно грозное, но очень редкое осложнение, причины которого обсуждаются в литературе и, вероятно, связаны с генетическими факторами [20, 40].

В настоящее время метамизол не используется для лечения боли в США и странах Скандинавии, но остается популярным анальгетиком в Германии, Австрии, других странах Западной и Центральной Европы, России, странах Южной Америки, Азии, Африки.

По данным некоторых исследований, метамизол аналогичен по эффективности опиоиду пентазоцину при послеоперационной боли в гинекологической хирургии [21] и парацетамолу в хирургии молочной железы [34]. Метамизол (по 1 г за 20 мин до начала, через 4, 10 и 16 ч после мастэктомии, т.е. 4 г/сут) аналогично парацетамолу (1 г по той же схеме) сокращал потребность в морфине, хотя в группе с парацетамолом число пациентов, которым морфин после операции не требовался (42%), было достоверно выше, чем в группе с метамизолом (4%).

Механизм действия метамизола уточняется. Есть данные в пользу центрального механизма действия. В эксперименте микроинъекция метамизола (дипирона) в периакудуктальное серое вещество крыс вызывала повышение болевого порога, т.е. оказывала антиноцицептивное действие, реализуемое, вероятно, через опиоидные μ -рецепторы, расположенные в этой зоне мозга. Указанное действие устраняется опиоидным антагонистом [12].

В собственной клинической практике метамизол (баралгин) применяется с хорошим результатом и без заметных побочных явлений в течение многих лет, особенно при наличии противопоказаний к НПВП и парацетамолу.

Используемые дозы не превышают 2,5 г/сут. По данным литературы, дозы метамизола, назначаемые в хирургии для послеоперационного обезболивания в сочетании с трамadolом, достигают 8 г/сут — по 2 г через каждые 6 ч [36], что представляется нецелесообразным. В Германии максимальной считают дозу метамизола 4–6 г/сут [11].

Суммируя все изложенное, можно сделать вывод о том, что метамизол, по данным большинства исследователей, может применяться с хорошим эффектом в качестве неопиоидного компонента периоперационной аналгезии. Он, как и другие неопиоидные анальгетики (НПВП, парацетамол), не лишен побочных свойств, но по своему спектру эти побочные свойства отличаются от присущих другим неопиоидным анальгетикам. Благодаря этому можно считать, что метамизол расширяет возможности выбора неопиоидного компонента периоперационной аналгезии в случае противопоказаний к НПВП и парацетамолу, хотя использование последних представляется патогенетически более целесообразным в плане превентивной антиноцицептивной защиты, что было обосновано выше.

Литература

1. Дементьева И.И., Чарная М.А. Использование аprotинина при хирургических вмешательствах с высоким риском геморрагических осложнений // Хирургия. — 2005. — № 11. — С. 71–76.
2. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Аprotинин: безопасность применения в хирургической практике // Анестезиол. и реаниматол. — 2007. — № 2. — С. 69–71.
3. Куйян С.М., Гурьянов В.А., Аляутдин Р.Н. и др. Применение ингибиторов протеаз в качестве компонента анестезии в ЛОР-хирургии // Анестезиол. и реаниматол. — 2002. — № 4. — С. 40–43.
4. Никода В.В., Осипова Н.А. Неопиоидные анальгетики // Анестезиология: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 371–383.
5. Овечкин А.М. Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2009. — Т. 3. — № 2. — С. 5–14.
6. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли: Клинические рекомендации. — М., 2011. — 71 с.

7. *Рябов Г.А., Семенов В.Н., Терентьев Л.М.* Экстренная анестезиология. — М.: Медицина, 1983. — С. 87–88.
8. *Свиридов С.В.* Специальные неопиатные компоненты общего обезболивания при обширных абдоминальных операциях в онкологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
9. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Нестероидные противовоспалительные средства. — Смоленск: ГМА, 1997.
10. *Тетруашвили Н.К.* Гемостатическая терапия при кровотечениях в I и II триместрах беременности // Анестезиол. и реаниматол. — 2007. — № 6. — С. 46–48.
11. *Штрибель Х.В.* Терапия хронической боли / Пер с нем.; под ред. Н.А. Осиповой, А.Б. Данилова, В.В. Осиповой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 38–39.
12. *Acevedo H.J., Marquez A.H., Vanegas H., Tortorici V.* In the PAG, the selective μ -opioid antagonist CTOP blocks the analgesia induced by dipyrone (metamizol) // In: Abstracts 10th World Congress on Pain. San Diego, USA, Aug. 17–22, 2002. — Seattle: IASP Press, 2002. — P. 261–262.
13. *Basbaum A., Bushell M.C., Devor M.* Pain: Basic Mechanisms // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 3–10.
14. *Bertolini A., Ferrari A., Ottani A. et al.* Paracetamol: new vistas of old drug // CNS Drug Rev. — 2006. — Vol. 12. — P. 250–275.
15. *Botting R.* COX-3: mechanism of acetaminophen/paracetamol analgesia? // Pain Practice. Book of Abstracts 3rd World Congress World Institute of Pain. Barcelona, Sept. 21–25, 2004 / Eds. M. Devor, S. Erdine, R. Ruiz-Lopez. — 2004. — P. 194.
16. *Brune K.* Non-opioid (antipyretic) analgesics // In: Pain 2002 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Ed. M.A. Giamberardino. — Seattle: IASP Press, 2002. — P. 365–379.
17. *Curatolo M., Svetlic G.* Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and method for finding the optimal combination // Best Pract. Res. Clin. Anaesth. — 2002. — Vol. 16. — P. 507–519.
18. *Dani M., Guindon J., Lambert C., Beaulieu P.* The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors // Eur. J. Pharmacol. — 2007. — Vol. 573. — P. 214–215.
19. *Eberhart L., Arndt C., Lande H. et al.* Dexametasone, refecoxib or a combination of both for oral premedication before abdominal hysterectomy. A randomized placebo-controlled trial // Eur. J. Anaesth. — 2008. — Vol. 25. — № 44. — P. 195–196.
20. *Edwards J.E., McQuay H. J.* Dipyrone and agranulocytosis: what is the risk? // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1438.
21. *Erhenede O., Kushimo O.* Comparison of dipyrone with pentazocine for postoperative pain relief following gynecological surgery // In: Abstracts 10th World Congress on Pain. San Diego, USA, Aug. 17–22, 2002. — Seattle: IASP Press, 2002. — P. 318.
22. *Fischer D., Huber P., Matis P. et al.* Zur beeinflussung des auftritts von störungen der postoperativen wundheilung durch Trasylol // Med. Welt. — 1973. — Bd. 24. — S. 1542–1544.

23. *Forth W., Beyer A., Peter K.* Pyrazolone derivatives // In: *Forth W., Beyer A., Peter K.* The Relief of Pain. — München: Hoecht Aktiengesellschaft, 1993. — P. 62–66.
24. *Frey E.K., Kraut H., Werle E.* Das kallikrein-kinin-system und seine inhibi-toren. — Stuttgart: Enke, 1968.
25. *Geisslinger G.* Cyclooxygenase independent mechanisms of nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Pain Practic.* — 2009. — Suppl. 9. — P. 4–5.
26. *Graham G.G., Graham R.I., Day R.O.* Comparative analgesic, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rocecoxib and paracetamol // *Curr. Pharm. Des.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1063–1065.
27. *Hyllested M., Jones S., Pedersen J.L., Kehlet H.* Comparative effect of para-cetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — Vol. 88. — P. 199–214.
28. *Kontinen V.K.* Nonsteroid anti-inflammatory agents and paracetamol (aceta-minophen) // In: *Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syl-labus* / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 205–215.
29. *Kress M.* Cytokine-induced pain: from molecular mechanisms to human pain states // In: *Proceeding 11th Congresson Pain.* — Sydney, 2005. — P. 131–145.
30. *Kress M.* Role of inflammatory mediators and the response of primary af-ferents // In: *Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Sylla-bus.* — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 197–205.
31. *Lamy M., Deby-Dupont G.* Oxidative stress // *Euroanaesthesia 2005.* Vienna, Austria, May 28–31, 2005. Refresher Course Lectures. — ESA, 2005. — P. 261–272.
32. *Lefler A.M.* Myocardial depressant factor and circulatory shock // *Klin. Wschr.* — 1974. — Vol. 52. — P. 358–370.
33. *Munsterhjelm E., Niemi T.T., Ylikorkala O. et al.* Characterization of inhibi-tion of platelet function by paracetamol and its interaction with diclofenac in vitro // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2005. — Vol. 49. — P. 840–846.
34. *Ohnesorge H., Bein B., Hanss R. et al.* Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery. A randomized control-led trial // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 26. — № 8. — P. 648–653.
35. *Pickering G., Lorient M.A., Libert F. et al.* Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 79. — P. 371–378.
36. *Posso J., Gouvea A., Bragagnollo J., Marquesi C.* Analgesics prescribed by surgeons during the immediate postoperative period for patients undergo-ing abdominal surgery. Abstracts of Pain in Europe VI. 6th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). Lisabon, Portugal, Sept. 9–12, 2009 // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 13. — № 1. — P. 183.
37. *Remy C., Marret E., Bonnet F.* Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials // *Br. J. Anaesth.* — 2005. — Vol. 94. — P. 505–513.
38. *Reuben S.S.* Persistent postoperative pain: pharmacological treatment strat-egies in the perioperative setting // In: *Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus* / Eds. J. Cartro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 159–169.

39. *Romundstad L., Breivik H., Niemi G., Stubhaug A.* Methylprednisolone intravenously 1 day after orthopaedic surgery has analgesic and opioid-sparing effects // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2004. — Vol. 48. — P. 1222–1231.
40. *Schonhofer P., Offerhaus L., Herxheimer A.* Dipyron and agranulocytosis: what the risk? // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 968–969.
41. *Schug S.A.* Clinical pharmacology of analgesics // In: *Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus.* — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 31–40.
42. *Sommer C., Sorkin L., Kress M.* Cytokine-induced pain: from molecular mechanisms to human pain states // In: *Proceeding 11th Congress on Pain. Sydney, 2005* / Eds. H. Flor, E. Kalso, J. Dostrovsky. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 301–309.
43. *Weil K., Hooper L., Afzal F., Esposito M. et. al.* Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — CD 004487.

ГЛАВА 5

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Опиоиды представляют собой класс субстанций, включающий как естественные, встречающиеся в природе, так и их полусинтетические и синтетические дериваты, которые вызывают аналгезию при связывании со специфическими мембранными протеинами — опиоидными рецепторами.

5.1. Общая характеристика и классификации

Анальгетический эффект природного опия известен более 5 тыс. лет. Быстро стал очевидным и риск злоупотребления опиумом. Проблема баланса между терапевтическими и побочными эффектами опиоидов до настоящего времени значима не только в клиническом, но также в социальном и правовом аспектах [89]. Практическое использование лекарств на основе опия на тысячелетия опережает научные открытия, проливающие свет на механизмы действия опиоидов в живом организме благодаря идентификации так называемых опиоидных рецепторов и эндогенной опиоидной системы.

Эндогенная опиоидная система. В организме человека и животных опиоидные рецепторы и их эндогенные

лиганды — опиоидные пептиды (эндорфины) — широко представлены в структурах центральной и периферической нервной системы и объединены в эндогенную опиоидную систему, тесно связанную с сенсорными путями, передающими ноцицептивную информацию. Эндогенная опиоидная система представлена не только в нервных структурах, но и репродуктивных тканях, хромаффинных клетках, иммунной системе и участвует в регуляции многих физиологических функций [84].

Эндогенные опиоиды — эндорфины, энкефалины и динарфины — выполняют разные регуляторные функции.

В ЦНС опиоидные рецепторы локализуются в желатинозной субстанции заднего рога спинного мозга, продолговатом мозге, околотовопроводном сером веществе, ядрах таламуса, центрах гипоталамуса [55], т.е. во всех центральных ноцицептивных структурах, опосредуя центральную модуляцию болевой импульсации при связывании с эндо- или экзогенными опиоидными агентами.

На периферии опиоидные рецепторы идентифицированы на нервных окончаниях первичных афферентов и участвуют в регуляции процесса воспаления. Эндогенные опиоидные пептиды (β -эндорфин и энкефалины) синтезируются иммунными клетками, мигрирующими в воспаленные ткани, где происходит освобождение этих эндогенных опиоидов. Последние связываются с опиоидными рецепторами сенсорных волокон, снижая возбудимость нервов и освобождение воспалительных медиаторов. Таким образом, эндогенная опиоидная система участвует в модуляции воспалительного ответа.

На клеточном уровне связывание опиоидного агониста с соответствующим рецептором сопровождается определенными процессами: ингибированием аденилциклазы со снижением уровня аминмонофосфата, повышением проводимости калия, ингибированием вольтаж-чувствительных кальциевых каналов и снижением освобождения трансммиттеров (возбуждающих и/или ингибирующих). Кроме того, опиоиды индуцируют активацию фермента

РКС, освобождение кальция, мобилизацию мембранных протеинов и активацию сигнальной протеинкиназы, модулирующей экспрессию генов в местах специфического связывания. В иммунных клетках подтверждено участие эндогенных опиоидов в модуляции клеточной пролиферации, хемотаксиса, продукции цитокинов и супероксидов [84].

В ЦНС все виды опиоидных рецепторов дифференцированно распределены в разных отделах головного и спинного мозга. Физиологические функции опиоидных рецепторов *in vivo* продолжают уточняться с помощью генетических методов. Опиоидные рецепторы ответственны за замедление транзита по ЖКТ, снижение проницаемости его стенок, они участвуют в регуляции температуры тела, контроле двигательной активности, стрессового ответа и эмоционального поведения, гемопоэза, мужской сексуальной функции. Значение эндогенной опиоидной системы в организме многообразно, поэтому использование экзогенных опиоидов — основных средств купирования разных видов сильной острой и хронической боли — сопряжено с необходимостью исследования не только их анальгетического действия, но и разнообразных сопутствующих анальгезии побочных эффектов и возможных отдаленных последствий опиоидной терапии.

Классификации опиоидных анальгетиков значимы в двух основных аспектах: с точки зрения механизма взаимодействия с конкретными рецепторами и принадлежности к определенной группе контролируемых лекарственных средств.

Классификация опиоидных анальгетиков по механизму действия исходит из взаимоотношений конкретного опиоида с опиоидными рецепторами разных подтипов.

В 1960-х годах проводились активные исследования опиоидов по специфичности действия, определению лечебных и «потолковых» доз, антагонистических эффектов.

В 1973 г. С.В. Pert и S.H. Snyder были идентифицированы места связывания с опиоидными рецепторами в ЦНС.

Опиоидные фармакологические агенты могут иметь разные взаимоотношения с опиоидными рецепторами, и главными характеристиками опиоидов являются:

- способность активировать тот или иной подтип рецепторов;
- сила и продолжительность связывания с рецептором;
- антагонизм к определенному подтипу рецепторов.

Позднее было установлено, что эндогенные опиоидные рецепторы неоднородны и активируются определенными эндогенными или экзогенными лигандами, что сопровождается развитием анальгезии.

Клиническое значение имеют три подтипа опиоидных рецепторов: μ - (мю), κ - (каппа) и δ - (дельта), а также σ - (сигма) рецепторы, взаимодействующие как с опиоидами, так и с неопиоидными агентами (кетамин) [39], причем с δ -рецепторами связываются преимущественно эндогенные опиоиды, а μ -, κ - и σ -рецепторы участвуют в реализации эффекта экзогенных фармакологических опиоидных препаратов.

Идентифицирован также рецептор ORL-1 (Orphan Receptor Like-1), являющийся частью антиопиоидной системы. Эти рецепторы участвуют в формировании опиоидной толерантности [67].

Специфичность рецепторов определяется тем, что каждому их подтипу соответствует только один определенный ген, экспрессия которого приводит к активации рецептора [89] и анальгезии, сочетающейся, как правило, с другими (побочными) эффектами, свойственными определенному опиоиду.

Наиболее клинически значимы агонисты μ -рецепторов, обладающие селективным агонистическим (активирующим) действием на данный подтип рецепторов, без активирующих и антагонистических свойств в отношении других опиоидных рецепторов. Синтезированы также опиоиды, обладающие свойствами как агонистов, так и антагонистов, а также частичные агонисты и частичные и полные антагонисты.

Установлена ведущая роль μ -рецепторов в развитии опиоидной анальгезии, толерантности и зависимости. Значение κ - и σ -рецепторов в лечении боли полностью не раскрыто.

В табл. 5.1 приведена традиционная классификация опиоидных анальгетиков по механизму их взаимодействия с рецепторами, обобщающая данные разных исследователей, хотя до последнего времени продолжают дискуссии о взаимоотношениях некоторых опиоидов (прежде всего бупренорфина) с рецепторами.

Таблица 5.1

Характеристика опиоидных анальгетиков по критерию взаимодействия с разными подтипами опиоидных рецепторов (Freye E., 1987; Puigg M.M., 2005)

Препарат	Рецептор		
	μ (мю)	κ (каппа)	σ (сигма)
Морфин	Аг	О	О
Трамадол	Аг	О	О
Тримеперидин	Аг	О	О
Просидол	Аг	О	О
Фентанил	Аг	О	О
Бупренорфин	Аг-частичный	Ант	О
Буторфанол	Ант	Аг	Аг
Налбуфин	Ант	Аг	О
Налоксон	Ант	Ант	Ант

Примечание. О — отсутствие активности, Аг — агонист, Ант — антагонист.

Как следует из табл. 5.1, большая часть применяемых в медицине опиоидов принадлежит к классу опиоидных μ -агонистов. μ -рецепторы являются молекулярной мишенью для морфина и других агонистов *in vivo*. Они неспецифичны и опосредуют не только анальгезию, но и депрессию дыхания, физическую зависимость, иммуносупрессию, а также некоторые периферические эффекты (см. ниже). Реже применяются смешанные агонисты-антагонисты (агонисты

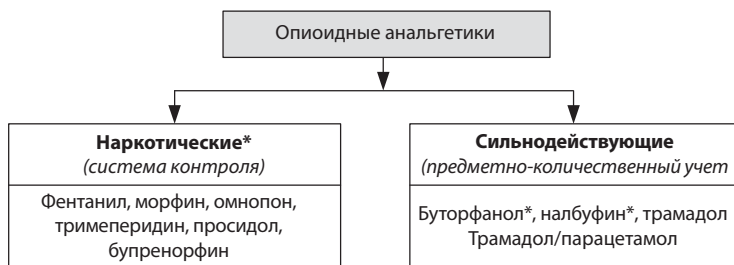
к- и антагонисты μ -рецепторов). к-рецепторам приписывают важную роль в перцепции висцеральной боли. К частичным μ -агонистам с антагонистическим действием на к-рецепторы принято относить бупренорфин — опиоид с особыми свойствами, однако вопрос о взаимодействии бупренорфина с опиоидными рецепторами окончательно не решен. Буторфанол и налбуфин, будучи агонистами к-рецепторов, проявляют антагонизм по отношению к μ -рецепторам. Антагонистом всех опиоидных анальгетиков является налоксон. Эти взаимодействия опиоидов с рецепторами имеют большое значение для их правильного клинического применения [67].

Классификация опиоидов по принадлежности к группам контролируемых препаратов. Опиоидные анальгетики как особый класс фармакологических агентов оценивают не только по различным фармакологическим и клиническим критериям (механизм действия, сила и продолжительность анальгетического эффекта, фармакокинетика, фармакодинамика), но и по степени их наркогенного потенциала, т.е. способности вызывать лекарственную наркотическую зависимость. Последнее определяет принадлежность опиоидных анальгетиков к соответствующим группам «контролируемых» лекарственных средств, на которые распространяются установленные правила медицинского применения, учета, назначения, хранения, передачи, уничтожения, отчетности. Эти особые правила определяются с учетом «Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г.» с поправками ООН 1972–1977 гг., основных законодательных актов и постановлений Правительства РФ в области контроля наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, на основании ведомственных актов (приказы Минздрава РФ) в области контроля наркотических средств и психотропных веществ [4].

В России все анальгетические и другие лекарственные средства подразделяются на: *неконтролируемые* (безрецептурные, неучетные); *сильнодействующие* (подлежащие предметно-количественному учету) и *наркотические*, контролируемые целой системой установленных правил,

исключающих их незаконное использование. Неконтролируемые препараты не подлежат учету в лечебных учреждениях. К сильнодействующим препаратам относятся некоторые опиоиды с низким наркотическим потенциалом, т.е. с минимальным риском лекарственной зависимости, а также психотропные средства (Список III). Контролируемые препараты включают все наркотические опиоидные анальгетики, способные вызывать пристрастие, т.е. психологическую лекарственную зависимость (Список II). В отношении всех наркотических анальгетиков устанавливается государственная квота на объем их производства и годовое потребление. Квота распространяется также на два опиоида группы сильнодействующих — буторфанол и налбуфин. Распределение на указанные группы основных опиоидных анальгетиков, зарегистрированных в России для клинического применения, представлено на рис. 5.1.

Все хирургические учреждения, лицензированные на право участия в легальном (медицинском) обороте наркотиков и других контролируемых государством лекарств, имеют в своем распоряжении перечень нормативных и регламентирующих документов, приказов Министерства здравоохранения РФ, касающихся правил медицинского использования этих препаратов, а врачи, от которых зависит качество обезболивания пациентов (в первую очередь анестезиологи-реаниматологи), должны знать и исполнять



* Предусмотрены государственные квоты.

Рис. 5.1. Распределение опиоидных анальгетиков на группы по принципу контроля за их медицинским применением

данные правила. Незнание или нежелание выполнять предписания не должно служить причиной отказа в назначении пациенту опиоидного анальгетика, необходимого для устранения сильной, например послеоперационной, боли [20, 23].

5.2. Фармакологические свойства и клинические эффекты

При клиническом использовании опиоидных анальгетиков для лечения боли необходимо иметь в виду весь комплекс многообразных центральных и периферических эффектов, опосредуемых опиоидными рецепторами. Каждый подтип рецепторов неспецифичен и, как уже указывалось, участвует в регуляции многих процессов наряду с ноцицепцией, поэтому фармакологическая активация рецепторов с помощью экзогенного опиоида в анальгетической дозе может сопровождаться не только анальгией, но и другими, в том числе нежелательными, побочными эффектами. Выделяют две популяции μ -рецепторов: μ_1 -рецепторы ответственны за развитие анальгезии, а μ_2 -рецепторы — за депрессию дыхания. Селективные опиоидные агонисты, взаимодействующие только с μ_1 -рецепторами, пока не созданы. Большое клиническое значение имеет учет всех возможных ожидаемых побочных эффектов опиоида, влияющий на выбор конкретного препарата, его дозы, способа применения, сочетания с другими фармакологическими агентами.

В табл. 5.2 и 5.3 приводятся центральные и периферические эффекты агонистов μ -рецепторов на примере их классического представителя морфина. Действие опиоидных агонистов на центральные и периферические структуры нервной системы может быть активирующим или ингибирующим.

Единственный частичный агонист μ -рецепторов бупренорфин отличается от полных μ -агонистов тем, что при достижении определенной дозы его анальгетический и дыхательно-депрессивный эффекты перестают нарас-

тять (так называемый эффект потолка — *ceiling-effect*), и его побочные свойства менее выражены, чем у полных агонистов [45].

Таблица 5.2

Действие морфина на центральную нервную систему (Jurna I., 1992; Forth W. et al., 1993)

Центральные эффекты	
ингибирующие	активирующие
<i>На таламо-кортикальные проекционные зоны коры головного мозга:</i> – аналгезия	<i>На продолговатый мозг:</i> – аналгезия; – угнетение оборонительных реакций; – активация нисходящего торможения болевой импульсации. <i>На рвотные центры:</i> – тошнота, рвота. <i>На окуломоторные ядра:</i> – миоз
<i>На ствол головного мозга:</i> – седация; наркоз	
<i>На автономные центры продолговатого мозга:</i> – депрессия дыхания; – угнетение кашля	
<i>На симпатические центры:</i> – угнетение рефлекторных ответов на стимуляцию	
<i>На спинной мозг:</i> – аналгезия; – торможение оборонительных рефлексов	
<i>Толерантность и зависимость</i> — следствие центральных ингибирующих влияний опиоида	

Таблица 5.3

Действие морфина на периферические органы (Jurna I., 1992; Forth W. et al., 1993)

Повышение тонуса гладкой мускулатуры	
Желудок	<i>Пилороконстрикция:</i> замедление опорожнения желудка
Тонкий кишечник	<i>Сегментарная констрикция:</i> запор
Матка	Сокращение
Мочевой пузырь	<i>Сокращение мышц стенки и сфинктера:</i> задержка мочи
Желчный пузырь	<i>Сокращение мышц стенки пузыря и сфинктера Одди:</i> замедление пассажа желчи
Снижение мышечного тонуса	
Кровеносные сосуды	Тенденция к ортостатическому коллапсу

Опиоиды класса агонистов-антагонистов отличаются по своим свойствам от агонистов, поскольку основной механизм их действия связан с активацией не μ -, а κ -рецепторов, опосредующих другой спектр эффектов. Основные из них: анальгезия, седация; менее выраженные депрессия дыхания, тошнота. Возможны дисфорические проявления, дезориентация.

Антагонист налоксон «на игле» устраняет действие всех опиоидов, кроме бупренорфина, отличающегося мощной и длительной связью с рецепторами, поэтому при необходимости нейтрализации его действия требуется повторное введение значительных доз налоксона, кроме того, сохраняется возможность возврата эффектов бупренорфина.

Ниже приводится характеристика основных опиоидных анальгетиков, используемых для обеспечения интраоперационной АЗ и для послеоперационного обезболивания.

Для интраоперационной АЗ и послеоперационного обезболивания используются преимущественно опиоиды класса агонистов μ -рецепторов, который включает в себя препараты разных химических групп, отличающиеся между собой по фармакокинетическим характеристикам, определяющим различия препаратов по времени начала, силе и продолжительности анальгетического действия. Именно эти свойства являются основными при выборе опиоида в каждой клинической ситуации.

Мощность анальгетического действия следует отнести к главному критерию при выборе опиоида. При характеристике опиоидов по силе анальгетического действия используются разные градации: «слабые и сильные», «слабые средней силы, сильные». Некоторые авторы выделяют также «очень слабые», «очень сильные». Наиболее целесообразной представляется градация «слабые, средней силы, сильные», что соответствует типичным степеням интенсивности боли в клинической практике. При правильно выбранном опиоиде у бодрствующего пациента достигается оптимальный результат: боль устраняется или снижается

до незначительной при отсутствии опасных центральных депрессивных побочных эффектов. Введение пациенту сильного опиоида при умеренной или слабой боли опасно развитием глубокой депрессии ЦНС (угнетение дыхания, сознания, кровообращения) после полного устранения боли, перестающей выполнять активирующую роль; при этом на первый план выступают побочные медикаментозные влияния опиоида. Использование слабого опиоида при сильной боли не имеет смысла, так как не дает нужного результата: боль остается и может дополняться побочными эффектами опиоида (чаще всего — тошнота, рвота). Таким образом, опиоид должен избираться в соответствии со строгим учетом интенсивности имеющейся или ожидаемой боли. Когда речь идет об ожидаемой хирургической боли, то перед началом и во время операции применяются только сильные опиоиды, если операция не носит локального характера и не может быть выполнена при помощи местной или регионарной анестезии.

Следует разграничивать понятия «сила анальгетического действия» и «анальгетический потенциал». Анальгетический потенциал каждого опиоида принято соотносить с потенциалом эталонного классического опиоида — морфина, принимаемым за единицу. Анальгетический потенциал фактически означает активность опиоида, а именно — какая его доза необходима для достижения уровня аналгезии, примерно соответствующего вызываемому обычной терапевтической дозой морфина гидрохлорида (10 мг). Так, бупренорфин, имеющий потенциал «30», в дозе 0,3 мг вызывает аналгезию, аналогичную морфину 10 мг, т.е. анальгетический потенциал опиоида отражает отношение величины анальгетической дозы морфина к анальгетической дозе данного опиоида. При этом некоторые опиоиды, потенциал которых в десятки раз превышает потенциал морфина, т.е. их обычная анальгетическая доза в десятки раз ниже упомянутой традиционной дозы морфина, уступают морфину по эффективности при сильной боли даже при достижении максимально допустимых

доз. Таковы бупренорфин и буторфанол, потенциал которых по отношению к морфину выше в 30 и 3 раза соответственно.

Однако это связано с «эффектом потолка» анальгетической дозы бупренорфина и буторфанолола, принадлежащих к другим классам опиоидов, чем μ -агонист морфин.

Напротив, фентанил и его производные по мощности действия и потенциалу значительно превосходят морфин. Все опиоиды слабой и средней силы действия с потенциалом ниже единицы значительно уступают морфину и неспособны обеспечить уровень анальгезии, создаваемый терапевтической дозой морфина, даже при превышении их терапевтических доз.

Распределение опиоидных анальгетиков по силе действия и анальгетическому потенциалу представлено в табл. 5.4 (адаптированный вариант по данным разных авторов).

Таблица 5.4

Распределение опиоидов по силе анальгетического действия и анальгетическому потенциалу (Freye E., 1987; Осипова Н.А. и соавт., 1998)

Опиоид	Сила действия	Анальгетический потенциал
Морфин	Сильный	1
Фентанил	Сильный	100
Ремифентанил	Сильный	100
Бупренорфин	Сильный	30
Омнопон	Сильный	0,7
Тримеперидин	Средней силы	0,3
Просидол	Средней силы	0,3
Налбуфин	Средней силы	0,5
Буторфанол	Средней силы	3
Трамадол	Слабый	0,1

Учитывая изложенное, при назначении опиоида очень важна правильная оценка интенсивности боли, чтобы из-

бежать, с одной стороны, отсутствия обезболивающего эффекта (при введении слишком слабого опиоида), а с другой — осложнений, связанных с преобладанием побочных эффектов над анальгезией при введении слишком сильного опиоида (депрессия дыхания, сознания и др.), осложняющих состояние пациента.

Существенное значение имеют такие характеристики опиоида, как время развития анальгезии и ее продолжительность. Быстро и кратковременно действующие препараты предназначены преимущественно для острых и непродолжительных болевых ситуаций, таких как оперативное вмешательство. Они создают хорошо управляемую анальгезию при повторных болюсных внутривенных инъекциях или непрерывной инфузии, по прекращении которых анальгезия быстро прекращается (в течение 3–15 мин). Медленно и длительно действующие опиоиды используются при необходимости поддержания анальгезии в течение нескольких дней, недель, например при послеоперационном обезболивании. При парентеральном (подкожном, внутримышечном) введении действие разовой анальгетической дозы большинства опиоидов (морфин, тримеперидин, омнопон, трамадол, налбуфин, просидол) составляет в среднем 4 ч. Бупренорфин и буторфанол действуют до 8 ч.

Характеристики клинического эффекта опиоидных анальгетиков определяются их фармакокинетическими особенностями и физико-химическими свойствами.

Существуют и определенные общие положения, из которых следует исходить. Большая часть опиоидов метаболизируется в печени путем глюкуронизации и/или деметилирования. Клиренс большинства опиоидов высокий, и для их нормального метаболизма большое значение имеет адекватное состояние печеночного кровотока [57, 67]. При заболеваниях печени действие опиоидов может пролонгироваться, что требует снижения их доз. Продолжительность действия опиоидов зависит от таких важных фармакокинетических параметров, как степень связыва-

ния с белками плазмы, период полуэлиминации (полужизни), скорость метаболизма, клиренс, отсутствие или наличие активных метаболитов, степень гидрофильности и липофильности. Основные фармакокинетические характеристики важнейших опиоидов представлены в табл. 5.5 (средние сводные параметры по данным разных авторов).

Таблица 5.5

Основные фармакокинетические параметры важнейших опиоидных анальгетиков [39; 44; 59; 67]

Опиоид	Время полужизни, ч	Связывание с белками, %	Клиренс, л/мин	Активные метаболиты
Морфин	2–4	23–26	0,8–1,2	M6G*
Фентанил	0,08–0,016	80–85	0,7–1,5	Нет
Ремифентанил	0,05	70	4,1–5	Нет
Бупренорфин	20–25	95–98	0,9–1,2	Норбупренорфин
Трамадол	5–6	20	3,7–8,5	M1

* Морфин-6-глюкуронид.

Предпочтительны опиоиды, метаболиты которых неактивны и не обладают токсическими свойствами, так как в случае сниженной функции почек возможно пролонгирование их эффектов и токсические проявления.

Важные критерии характеристики опиоидов в зависимости от физико-химических свойств — гидро- и липофильность, лежащие в основе определения оптимальных путей введения в организм опиоидов каждой из этих групп. К опиоидам гидрофильного ряда принадлежат морфин и его производные, меперидин/тримеперидин, трамадол, налбуфин, буторфанол. Гидрофильные опиоиды в анестезиологии вводятся преимущественно парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно, трансмукозально) и оказывают свое действие при всасывании в кровь. Морфин вводится также спинально и при этом не проникает в кровоток в отличие от липофильного опиоида фентанила. Липофильные опиоиды (фентанил и его производные,

бупренорфин) хорошо проникают через различные мембраны, в том числе через кожу, слизистые оболочки, и могут применяться в виде трансдермальных, трансмукозальных форм.

Специфической социально значимой особенностью опиоидов является способность вызывать *пристрастие (аддикцию)* ввиду наличия у них эйфоризирующего действия и, как следствие этого, *опиоидную психическую зависимость и злоупотребление (наркоманию)*. При назначении опиоидных анальгетиков в лечебных целях, особенно при острой боли, такая вероятность очень низка. Она повышается при длительной опиоидной терапии хронической боли, особенно при определенных условиях (биогенетическая предрасположенность, индивидуальные психологические особенности, социально-культурный уровень индивидуума). Эти же факторы могут стать причиной злоупотребления опиоидами лицами из окружения пациента: родственниками, медицинским персоналом.

В связи с этим опиоиды относятся к лекарственным средствам, находящимся под специальным контролем, для которых установлены строгие правила учета и отчетности при их медицинском использовании, а медицинский персонал, допущенный к назначению, хранению, введению и другим манипуляциям с опиоидами, должен знать правила работы с наркотиками, установленные соответствующими действующими законодательными и нормативно-правовыми актами.

Важное клиническое значение при более или менее длительном использовании опиоидов для лечения боли имеет *толерантность* как проявление адаптации к опиоиду, вследствие которой для получения необходимого уровня анальгезии требуется увеличение дозы или частоты введения опиоида.

Физическая зависимость от опиоида означает состояние адаптации и представляет собой следствие толерантности; выражается так называемым *синдромом отмены опиоида* в случае прекращения введения или резкого сни-

жения дозы опиоида, а также при введении опиоидного антагониста. Синдром отмены (абстинентный синдром) характеризуется комплексом тяжелых симптомов: резким общим дискомфортом, беспокойством, страхом, тошнотой, спастической болью в животе, ознобом, «гусиной кожей», слезо- и слюнотечением, обострением боли — как результат реакции разных систем и органов в ответ на прерывание действия ставшего привычным опиоида.

Физическая зависимость формируется на фоне продолжающегося введения опиоида в организм с лечебной или нелечебной целью. Она может развиваться уже в течение 7–10 дней [65].

Следует разграничивать *психическую опиоидную зависимость от физической*.

Физическая и психическая зависимость — разные диагностические понятия. Толерантность и физическая зависимость — физиологический ответ на продолжающееся поступление опиоида в организм, и это должно быть принято врачом во внимание, чтобы оптимизировать течение периода после прекращения введения опиоида по окончании интраоперационной анестезии или послеоперационного обезболивания на основе опиоида, что подробно рассматривается ниже в клинических главах. Структуры мозга, участвующие в развитии физической зависимости, анатомически и физиологически обособлены от структур, ответственных за удовольствие от опиоида, побуждающее к подкреплению (аддикции) с дальнейшим развитием психической зависимости. В то же время нейробиологические механизмы боли и аддикции частично взаимосвязаны. Установлено, что как при хронической боли, так и при аддикции включаются процессы сенситизации и синаптической пластичности, повышаются ответы на сенсорные, в том числе болевые стимулы. Эти процессы опосредуются глутаматом и NMDA-рецепторами. У людей, регулярно принимающих опиоиды, развивается гипералгезия — обостряется болевая чувствительность [15]. При острой боли аддиктивный компонент в действии опиоида, например эйфория, не выражен.

В развитии аддикции основную роль играют лимбические структуры мозга, гиппокамп, гипоталамус, префронтальная кора, являющиеся частью системы мозговой памяти. Важным аспектом пристрастия служит активация эмоциональных воспоминаний. В ответ на аддиктивный агент в указанных структурах мозга происходит освобождение дофамина, формируется мотивация на удовлетворение потребности в дальнейшем получении данного агента. Постоянная стимуляция высвобождения дофамина приводит к снижению его уровня (толерантности) и вынуждает к увеличению дозы опиоида для получения ожидаемого эффекта. Процесс прогрессирующей мобилизации лимбических отделов мозга и префронтальной коры протекает при участии глутаматергических механизмов [65].

Способность разных опиоидов вызывать пристрастие и злоупотребление (так называемый аддиктивный потенциал) выражена по-разному.

Толерантность, физическая и психическая зависимость свойственны всем сильным опиоидам — агонистам μ -рецепторов, причем степень их выраженности зависит от доз и способов введения. Все эти свойства особенно выражены и быстро проявляются при внутривенном введении опиоида, а осязаемое эмоционально-позитивное действие наркотика в этом случае лежит в основе быстрого развития пристрастия. Любые инъекционные способы длительного применения опиоидов в значительных дозах сопряжены с более высоким риском толерантности и зависимости по сравнению с лекарственными формами длительного действия (трансдермальные системы, таблетки ретард с медленным высвобождением опиоида), используемыми для лечения хронической боли.

В анестезиологии-реаниматологии наиболее распространены внутривенный, внутримышечный, подкожный пути введения опиоидных анальгетиков. Учитывая изложенное, большое значение имеет оптимизация тактики их использования на этапах анестезии и послеоперационного периода, направленная на предотвращение толерантно-

сти и сопряженной с ней гипералгезии, а также проявлений зависимости. Подробно эта тактика рассматривается в клинических главах.

Опиоиды средней силы действия (тримеперидин, просидол) не более безопасны в наркологическом отношении, чем морфин и фентанил. Слабый опиоид трамадол в обычных терапевтических дозах практически лишен наркотического потенциала, даже при длительном применении, что подтверждает отрицательный тест с налоксоном при терапии трамадолом в течение нескольких месяцев [28]. Бупренорфин выгодно отличается от полных агонистов менее выраженной толерантностью и зависимостью. Аддиктивную способность агонистов-антагонистов (налбуфин, буторфанол) считают низкой, хотя в России известны случаи злоупотребления буторфанолом.

Серьезные экспериментальные и клинические исследования аддиктивной способности разных опиоидных анальгетиков проводились отечественными учеными фармакологической школы Санкт-Петербурга [7, 36]. В частности, в отношении бупренорфина было установлено, что опиоидные наркоманы воспринимают его как препарат замены привычных опиоидов-агонистов, примерно равноценный промедолу. В то же время есть сведения об использовании бупренорфина для лечения опиоидной зависимости [64], поскольку после перевода героиновых наркоманов на бупренорфин последующая его отмена сопровождается менее выраженным абстинентным синдромом.

Согласно международному праву, все опиоидные агонисты (кроме трамадола) входят в перечень наркотических средств Единой конвенции о наркотических средствах (Нью-Йорк, 1961, с последующими поправками). Агонисты-антагонисты контролируются Конвенцией о психотропных средствах (Вена, 1971) в связи с наличием у них психоактивного действия.

Таким образом, опиоидные анальгетики, будучи важнейшим элементом АЗ пациента на этапах хирургии-

ческого лечения больных, обладают целым спектром дополнительных свойств, в том числе опасных, поэтому для достижения адекватной аналгезии без серьезных побочных эффектов опиоида необходимо соблюдение многих условий: правильный выбор конкретного опиоида, его дозы, способа введения в зависимости от интенсивности боли, индивидуальных особенностей пациента (в том числе наркотическая или алкогольная зависимость, противопоказания и ограничения к использованию опиоидов), возможность использования дополнительных неопиоидных лекарственных средств для оптимизации эффекта и снижения дозы опиоида. Необходимо также располагать антагонистом налоксоном для устранения опасных побочных эффектов опиоида. Иными словами, правильное клиническое применение опиоидного анальгетика должно предусматривать соблюдение многофакторной технологии в целях оптимизации результата: полноценного антиноцицептивного действия без побочных эффектов. Разные элементы этой технологии рассматриваются ниже. Один из них — выбор оптимального опиоида для конкретной ситуации. Применительно к хирургии все опиоиды делятся на используемые в составе анестезиологического пособия во время операций, в послеоперационном периоде и при разных болезненных манипуляциях.

5.3. Основные опиоидные анальгетики, применяемые в анестезиологии-реаниматологии

5.3.1. Фентанил

Фентанил — первый опиоид, отвечающий основным требованиям, предъявляемым к анальгетику для общей анестезии, синтезирован в лабораториях P. Janssen (Бельгия) в конце 1950-х годов. Указанные требования включают:

- мощное анальгетическое действие до уровня хирургической аналгезии;

- быстрое наступление и прекращение (управляемость) эффекта без кумуляции;
- сочетаемость с другими средствами анестезии;
- наличие антидота.

Короткий период полужизни фентанила в плазме (5–10 мин) определяет кратковременность максимального анальгетического эффекта однократной дозы — 10 мин [55], поэтому для поддержания аналгезии необходимы либо частые болюсные дозы с интервалом 15–20 мин, либо непрерывная внутривенная инфузия препарата в расчетной дозе.

Благодаря высокой жирорастворимости (в отличие от гидрофильного морфина) фентанил имеет больший объем распределения в организме (3–6 л/кг), в частности быстро (в течение 5 мин) после внутривенного введения проникает в цереброспинальную жидкость (морфин через 15–30 мин) [39].

Фентанил принадлежит к числу немногих фармацевтических препаратов, который спустя полвека от начала клинического применения в составе нейролептаналгезии (НЛА) (первый опыт был представлен в 1959 г. на X Конгрессе анестезиологов Франции, Лион) продолжает сохранять свою актуальность и имеет широкое применение. В России фентанил и другой компонент НЛА нейролептик дегидробензперидол (дроперидол) появились в середине 1960-х годов, тогда и началось широкое применение НЛА в нашей стране и в собственной практике.

С появлением столь мощного опиоида с хорошо управляемым эффектом, как фентанил, началась эпоха развития и совершенствования методов общей анестезии на его основе с использованием разных психотропных агентов (нейролептик, транквилизатор), общих анестетиков — ингаляционных и внутривенных, что отражено в специальных монографиях, посвященных НЛА, атаралгезии, изданных на русском языке. В этих книгах подробно изложены теоретические и клинические аспекты НЛА и атаралгезии, их

достоинства и недостатки. Последние (недостатки) послужили толчком к новой тенденции в анестезиологии начала 1970-х годов — так называемой «анальгетической анестезии», т.е. анестезии большими (наркотическими) дозами чистого фентанила, в надежде получить максимально надежную антистрессовую защиту пациента без пролонгированной постнаркозной нейролепсии или транквилизации. При этом необходимым условием было наличие надежного опиоидного антагониста для нейтрализации избыточного центрального депрессивного действия фентанила. Эта идея не нашла подтверждения в клинической практике и была вскоре оставлена. Для этого есть объективные причины, которые будут рассмотрены ниже по результатам собственных исследований.

Нами было выполнено комплексное клинико-нейрофизиологическое исследование по оценке центральных эффектов фентанила, дроперидола и их комбинации с использованием электроэнцефалографии с автоматическим частотным анализом, синхронной регистрацией показателей жизненно важных функций (пневмограмма, ЭКГ) и кожно-гальванического рефлекса (КГР), отражающего уровень сознания и ориентировочной реакции человека. Были классифицированы дозозависимые клинические и нейрофизиологические проявления действия фентанила в чистом виде и в сочетании с другими компонентами ОА. В начале 1980-х годов исследования были продолжены в направлении уточнения анальгетических свойств фентанила в зависимости от индивидуальных различий пациентов, их эмоционального состояния, условий исследования, а также при сочетании фентанила с другими компонентами ОА и аналгезии. Эти исследования были направлены на уточнение возможностей фентанила как главного антиноцицептивного компонента анестезии и на поиск путей достижения адекватной аналгезии без серьезных побочных эффектов за счет наиболее рационального дозирования и выбора оптимальных средств для комби-

нации с фентанилом. Результаты всех этих исследований отражены в нескольких диссертационных работах и монографии [19].

В данной книге мы учитываем основную суть наших прежних исследований, сохраняющих актуальность на современном этапе развития анестезиологии и имеющих большое значение для оптимизации применения фентанила в составе разных вариантов анестезии, и отражаем новейшие сведения мировой науки об особенностях анальгетического эффекта опиоидов группы фентанила, важные для практической анестезиологии.

Широкое рутинное использование фентанила как основного антиноцицептивного компонента ОА во всех областях хирургии сформировало представление о нем как вполне надежном средстве защиты от хирургической боли, хотя каждому специалисту известно, что не всегда удастся с помощью увеличения дозы фентанила устранить гемодинамические и другие реакции организма, связанные с травматичными манипуляциями хирурга.

В частности, данные многочисленных исследований показывают, что во время абдоминальных, кардиохирургических, торакальных операций в условиях НЛА происходит активация гипоталамо-гипофизарно-кортикальной и симпатико-адреналовой систем разной степени, причем в ряде наблюдений отмечаются очень высокие концентрации гормонов в плазме крови (АКТГ, кортизола, адреналина, норадреналина), значительно превосходящие верхние границы нормы. Во всех случаях отмечался большой разброс полученных цифровых значений гормонов — от близких к границам нормы до резко превышающих верхний ее уровень, что указывало на выраженные различия степени стрессовой реакции эндокринной системы в ответ на операционную травму в условиях НЛА.

Для уточнения причин значительных индивидуальных различий в выраженности реакции сердечно-сосудистой и эндокринной систем в ответ на хирургическую

травму при однотипных операциях нами было предпринято исследование по сравнительной оценке анальгетического эффекта фентанила у 114 пациентов методом электросенсометрии по А.К. Сангайло в модификации Ю.Б. Абрамова [19]. Результаты этого исследования имеют большое практическое значение и могут быть суммированы следующим образом. Во-первых, при предоперационном сенсометрическом тестировании пациентов установлены значительные различия в их реакции в ответ на электрокожную стимуляцию нарастающей интенсивности, а именно — величина стимула, вызывающего болевое ощущение (порог боли — ПБ), сильно варьировала у разных пациентов: от 0,8 до 3,0 мА. Это указывает на различную болевую реактивность разных индивидуумов. Во-вторых, при исследовании анальгетического эффекта стандартной индукционной дозы фентанила 0,005 мг/кг выявлено, что максимальный рост ПБ — 400% и выше (т.е. наилучший анальгетический эффект фентанила) имел место у пациентов с более высокими исходными ПБ (более 2 мА), а самая слабая реакция на фентанил обнаружена у пациентов с исходно низкими ПБ, т.е. с высокой болевой реактивностью. Результаты этого исследования схематически представлены на рис. 5.2. Выявленные различия в болевой реактивности и чувствительности разных людей к фентанилу хорошо согласуются с особенностями течения анестезии, выраженностью гемодинамических и эндокринных реакций на операционную травму в условиях анестезии на основе фентанила.

Данная серия сенсометрических исследований указывает на значимость этого метода в прогнозировании качества интраоперационной защиты пациента в условиях разных методов ОА, имеющих в своей основе мощный опиоидный анальгетик фентанил или его производные. Этот вывод, сделанный в наших работах 1980-х годов, находит подтверждение в работах исследователей 2000-х годов. Сенсометрическое тестирование с определением ПБ на разные виды раздражителей (температурные, электри-

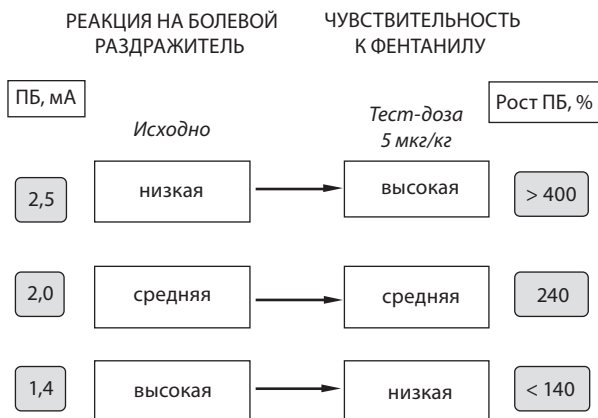


Рис. 5.2. Исходная индивидуальная болевая реактивность и чувствительность к фентанилу

ческие, прессорные, пункционные) используют в клинике и эксперименте для изучения особенностей болевой чувствительности и для оценки ее изменений под влиянием средств анальгезии [37, 79].

Несмотря на безусловную целесообразность использования преднаркозного сенсометрического тестирования, в повседневной анестезиологической практике это сложно реализовать из-за дефицита времени в условиях напряженной работы анестезиолога-реаниматолога. Вместе с тем сенсометрия может быть надежным методом исследования путей оптимизации опиоидной, в том числе фентаниловой, анальгезии. Это особенно актуально для индивидуумов с высокой болевой реактивностью и слабой чувствительностью к фентанилу. В совместных исследованиях в рамках диссертационной работы С.И. Сергиенко [38] нами была поставлена задача оптимизации анальгезии в случаях недостаточной эффективности фентанила и было установлено, что этого можно достичь с помощью субанестетической дозы кетамина — 0,5 мг/кг. У 41 пациента с выявленными при преднаркозном тестировании низким ПБ ($1,34 \pm 0,07$ мА) и достоверным, но незначительным

повышением ПБ в ответ на индукционную тест-дозу фентанила (ПБ $1,96 \pm 0,2$ мА, $p < 0,02$) последующее внутривенное введение кетамина $0,5$ мг/кг привело к значительному росту ПБ ($5,23 \pm 0,62$ мА, $p < 0,01$), т.е. почти на 300% по сравнению с исходным. Таким образом, кетамин в малых дозах эффективен у пациентов с неблагоприятными исходными сенсометрическими показателями и слабой чувствительностью к фентанилу, поэтому его целесообразно включать в схему ОА на основе фентанила, особенно при невозможности проведения преднаркозного сенсометрического тестирования. Согласно нашим данным, около $\frac{1}{3}$ обследованных нами пациентов имели повышенную болевую реактивность и пониженную чувствительность к фентанилу, что указывает на необходимость использования дополнительных средств для оптимизации анальгетического эффекта опиоида. Определенная роль в этом принадлежит психотропным компонентам премедикации (см. ниже), но наиболее эффективен кетамин в минидозах, что эмпирически давно установлено и используется нами для оптимизации течения анестезии на основе фентанила, а в последние годы получило и теоретическое обоснование. Благодаря значительному усилению фентаниловой анальгезии под влиянием микродоз кетамина достигается снижение необходимой интраоперационной дозы фентанила и предотвращаются известные нежелательные последствия использования больших доз фентанила в моноварианте, которые проявляются на этапе выведения пациента из анестезии (быстрое прекращение анальгезии, резкое обострение боли, возбуждение, мышечная дрожь, гипертензия, тахикардия). Все это является результатом толерантности к опиоидной анальгезии и развития так называемой острой опиоид-индуцированной гипералгезии, т.е. повторные дозы мощного опиоида приводят к снижению чувствительности рецепторов к нему, а организм реагирует усилением боли, требуя повышения дозы опиоида [74].

Клиника опиоидной толерантности особенно ярко проявляется после прекращения введения опиоида. Известны

эмпирические попытки лекарственной коррекции так называемой посленаркозной дрожи. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 100 пациентов [94] установлено, что опиоид трамадол (0,7–2,5 мг/кг в/в) устранял или значительно уменьшал дрожь у 98% пациентов (в группе плацебо — 16%), что авторы объясняют ингибирующим действием трамала на обратный захват серотонина и норэпинефрина. Дрожь относится к неблагоприятным факторам, отнимающим у организма энергию, но это только один из указанных выше симптомов клинически выраженной толерантности к фентанилу. Механизм положительного действия трамадола в этом случае представляется иным. Рассматриваемый симптомокомплекс был впервые описан и расценен нами как проявление синдрома отмены (прекращения поступления в организм) опиоида (фентанила), вводившегося внутривенно в значительной дозе в течение анестезии и операции [21]. Трамадол как слабый опиоидный агонист позволяет частично нивелировать симптомы отмены мощного опиоида, что весьма целесообразно и безопасно, учитывая низкий наркотенный потенциал трамадола (см. п. 5.3.5 «Трамадол»).

Присущие фентанилу и другим наркотическим анальгетикам свойства — толерантность и способность индуцировать гипералгезию при использовании в больших дозах и при длительном применении — необходимо учитывать в клинической практике для поиска путей уменьшения этих серьезных недостатков важнейших средств системной фармакологической блокады боли. Эти поиски должны базироваться на знании механизмов формирования толерантности и гипералгезии.

В настоящее время установлены нейротрансмиттерные механизмы гипералгезии, индуцируемой как повреждением тканей, так и опиоидной терапией: происходит усиление тока Ca^{2+} внутрь нейронов, приводящее к активации РКС, связанной с ней непрямои активации NMDA-рецепторов и повышению продукции внутриклеточного NO, который в конечном итоге повышает реактивность опио-

идных μ -рецепторов [92]. Схематически процесс формирования опиоидной толерантности и гипералгезии может быть представлен следующим образом (рис. 5.3).



Рис. 5.3. Схема формирования опиоидной толерантности и опиоид-индуцируемой гипералгезии (Mao J., 2008)

IASP признано, что клинически выраженная толерантность к опиоиду может быть результатом как фармакологической толерантности, так и ухудшения болевого статуса пациента и/или индуцированного опиоидом усиления болевой чувствительности. При этом увеличение дозы опиоида в целях достижения анальгезии может приводить к дальнейшему повышению фармакологической толерантности, способствовать активации проноцицептивных процессов и манифестации опиоидиндуцированной гипералгезии. Все это указывает на небезграничные возможности в устранении боли даже самых мощных опиоидных анальгетиков и делает неоправданным использование так

называемой анестезии на основе аналгезии: фентанил или его производные в чистом виде, либо в сочетании с одним из общих анестетиков или гипнотиков [14]. Клиническим подтверждением этого может служить выход из такой анальгетической анестезии, сопровождающийся вышеописанной картиной отмены опиоида — обострением болевой чувствительности и сопутствующими гемодинамическими, эндокринными реакциями, психомоторным возбуждением, чему в практической работе не придают значения, хотя фактически это означает срыв АЗ пациента и требует принятия дополнительных мер для оптимизации этого этапа, рассматриваемых в клинических главах книги.

Следует учитывать, что после окончания ОА с использованием значительных доз фентанила и состоявшегося восстановления сознания и дыхания у больного может наступить повторное угнетение дыхания. Механизм такой двухфазной дыхательной депрессии связан с тем, что при применении во время анестезии больших повторных доз фентанил после связывания со всеми опиоидными μ -рецепторами начинает аккумулироваться в неактивных тканях, прежде всего мышечной, из которой затем перераспределяется в ЦНС, и наступает вторая волна его действия [63], характеризующаяся угнетением дыхания, пока не исчерпаны излишки депонированного в неактивных тканях опиоида. Это является дополнительным аргументом в пользу нецелесообразности применения анестезии на основе опиоидной моноаналгезии, требующей больших доз фентанила или его аналога.

Совершенствование методов ОА на основе фентанила — несомненно важное и перспективное направление.

С учетом открытий в области нейробиологии толерантности к опиоидным анальгетикам, перспективными агентами, уменьшающими или блокирующими развитие антиноцицептивной толерантности к опиоидам, следует считать антагонисты NMDA-рецепторов, антагонисты NOS и субстанции P, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы РКС. В распоряжении клиницистов имеется по

крайней мере одно из перечисленных средств — кетамин, с доказанным свойством блокады NMDA-рецепторов (см. п. 7.1, раздел «Кетамин»). Предпринимаются также попытки использования других средств оптимизации эффекта опиоидного анальгетика, что рассматривается ниже при обосновании и характеристике мультимодальной АЗ (см. главу 10).

При характеристике фентанила в данном разделе нами сделан акцент на новейшие сведения о механизмах действия и фармакологических свойствах этого широко применяемого в анестезиологии опиоида, поскольку эти сведения значительно расширяют и во многом меняют устоявшиеся представления о рутинной тактике его использования в системе анестезиологического пособия.

Фентанил в России представлен в двух лекарственных формах.

В анестезиологии он используется в виде 0,005% *раствора для инъекций* в ампулах по 1 мл (0,05 мг) и 2 мл (0,1 мг). Правила его внутривенного и эпидурального применения с учетом безопасности пациента и отчетной документации хорошо известны практикующим специалистам.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) фентанила — предназначена для лечения сильного ХБС преимущественно у онкологических больных.

Фентанил как жирорастворимый агент с низкой молекулярной массой хорошо подходит для трансдермального применения, что и послужило основанием для создания высокотехнологичной трансдермальной формы препарата медленного высвобождения. При аппликации ТТС на кожу пациента происходит постепенное дозированное проникновение активного агента через специальную мембрану во все слои кожи с дальнейшим поступлением в кровоток и поддержанием анальгезии в течение 72 ч, что имеет особые преимущества при длительной терапии ХБС, благодаря высокой эффективности и удобству для пациента (смена пластыря производится 1 раз в 3 дня).

Первые достаточно полные сведения о фармакокинетических, фармакодинамических особенностях трансдермального фентанила и его клиническом применении суммированы в 1990-х годах [93], после чего началось более широкое его применение для лечения ХБС, в том числе в нашей стране [10, 25, 29, 41].

Наряду с описанной выше ТТС фентанила резервуарного типа, создана также ТТС матриксного типа, представляющая собой легкий пластиковый пластырь, содержащий депо фентанила в специальной матриксной основе, из которой при плотной аппликации на кожу опиоид постепенно поступает в кровоток в заданной дозе, регулируемой специальной мембраной. ТТС матриксного типа представлена в диапазоне доз фентанила 12,5, 25, 50, 75 или 100 мкг/ч и обеспечивает поступление опиоида в кровоток в течение 72 ч. Выбор нужной дозы осуществляется в зависимости от интенсивности боли и предшествующей обезболивающей терапии в соответствии с инструкцией по применению. Инструкция предусматривает использование ТТС фентанила для лечения ХБС и не рекомендует его для кратковременной терапии послеоперационной боли ввиду возможного развития депрессии дыхания на фоне полного прекращения боли и продолжающегося поступления мощного опиоида в организм. Это справедливое предостережение должно соблюдаться у большинства оперированных пациентов, исключая особые случаи, имеющие место преимущественно в онкологической клинике, такие как сильный предоперационный ХБС с текущей опиоидной терапией. У этих больных послеоперационная боль отличается особой остротой и требует специальных подходов к ее купированию. Это относится и к больным, которым выполняются наиболее травматичные торакоабдоминальные операции, характеризующиеся последующим сильным и более длительным послеоперационным болевым синдромом. Собственный опыт применения ТТС фентанила в подобных случаях рассмотрен в главе 14.

Опиоиды группы фентанила представлены несколькими препаратами: суфентанил, алфентанил, ремифентанил, не имеющими принципиальных преимуществ перед своим родоначальником и отличающимися от него некоторыми особенностями фармакокинетики и динамики. Последний из синтезированных опиоидов этого ряда — ремифентанил.

Ремифентанил отличается наиболее быстрым началом и кратковременностью эффекта среди всех перечисленных производных фентанила, благодаря внепеченочному метаболизму и быстрому разрушению эстеразами плазмы и тканей, не зависящему от функции паренхиматозных органов, дозы препарата и возраста пациента [39]. В результате этих особенностей ремифентанил имеет ультракороткий анальгетический эффект, делающий практически невозможным его болюсное применение. Ремифентанил используют в виде внутривенной инфузии в дозе 0,025–1 мкг/кг/мин, после прекращения которой аналгезия разрешается уже через 3–5 мин, что создает проблему определения тактики послеоперационного обезболивания, еще более остро стоящую, чем при ОА на основе фентанила, что подробно обсуждено выше. Кажущиеся преимущества ремифентанила в виде мощного ультракороткого анальгетического эффекта, обеспечивающего в сочетании с внутривенным (пропофол) или ингаляционным (севофлуран или др.) общим анестетиком кратковременного действия уникальную управляемость анестезией [14], в реальной практике оборачиваются очень серьезным недостатком — острейшим синдромом толерантности и опиоидиндуцированной гипералгезии, сопутствующим быстрому пробуждению пациента.

На примере ремифентанила эти крайне нежелательные симптомы проявляются наиболее резко и означают фактически полное прекращение АЗ через несколько минут после отключения инфузии опиоида. Факт быстрого развития толерантности к аналгезии, вызываемой вну-

тривенной инфузией ремифентанила, был обнаружен уже в начале его клинического применения. Эффективность анальгезии снижается к 90-й минуте от начала инфузии, что требует дальнейшего увеличения дозы [97]. Индуцируемая ремифентанилом гипералгезия была подтверждена в специальном исследовании на добровольцах с определением динамики ПБ в ответ на механическую стимуляцию. Прекращение инфузии ремифентанила приводило к снижению ПБ по сравнению с исходными, т.е. к обострению болевой чувствительности [68].

Подводя итог приведенной характеристике основных свойств агонистов опиоидных μ -рецепторов группы фентанила, следует признать, что фентанил продолжает сохранять лидирующую роль среди его производных более позднего поколения как препарат с наиболее предсказуемыми свойствами, имеющий полувековую историю широкого применения в качестве основного антиноцицептивного компонента ОА. Это относится не только к российской практике, где он представлен в качестве единственного препарата этой группы, но и к мировой анестезиологии, располагающей всем спектром препаратов, не показавших очевидных преимуществ перед эталонным фентанилом.

Расширение знаний о сопутствующих фентаниловой анальгезии побочных эффектах приводит исследователей к пониманию необходимости оптимизации тактики ведения анестезии на основе фентанила путем поиска оптимальных фармакологических агентов для сочетания с ним в целях снижения его дозы, нивелирования толерантности и опиоидиндуцированной гипералгезии, создания условий для поддержания непрерывной интра- и послеоперационной антиноцицептивной защиты пациента. Это является одним из основных направлений в мировой анестезиологии и в наших собственных исследованиях (см. ниже).

Все существующие опиоидные агонисты, не принадлежащие к группе фентанила, обычно не применяются в качестве компонента интраоперационной анальгезии и пред-

назначены для лечения разных видов острой (главным образом послеоперационной) и хронической боли.

5.3.2. Морфин

Морфин в современной медицине, в том числе в анестезиологии, продолжает сохранять свою позицию классического представителя опиоидных агонистов, являющегося эталоном при исследовании всех новых опиоидных препаратов, аналгетические характеристики и побочные эффекты которых традиционно принято сопоставлять с морфином — признанным стандартом.

Многочисленная литература разных лет по использованию морфина в анестезиологии известна специалистам, а многолетние исследования позволили уточнить роль и место морфина на современном этапе.

Морфин фармакологически идентичен одному из видов эндогенных опиатных пептидов — эндорфинам — и при системном введении индуцирует аналгезию за счет связывания с рецепторами околоводопроводного вещества головного мозга, приводящего к активации процесса нисходящего торможения трансмиссии боли на спинальном уровне. Наряду с этим морфин тормозит таламические и корковые механизмы боли.

Локальное (эпидуральное или интратекальное) введение морфина также вызывает глубокую аналгезию за счет постсинаптического ингибирования нейронов I и V пластин спинного мозга и пресинаптической блокады освобождения нейротрансмиттеров боли на уровне первичных афферентов [42].

При использовании любых препаратов морфина для лечения острой и хронической боли важен учет его фармакокинетических особенностей. Морфин метаболизируется в печени (на 90%) [84] с образованием двух основных метаболитов: морфин-6-глюкуронида (М6G) — активного метаболита с аналгетическими свойствами и малоактивного метаболита морфин-3-глюкуронида (М3G), который, однако, способен активировать NMDA-рецепторы и тем

самым способствовать развитию толерантности к препарату [92]. Метаболиты морфина выводятся почками. В связи с изложенным, у пациентов с нарушением функции печени и/или почек существует риск накопления метаболитов и передозировки морфина даже при использовании в рекомендуемых дозах [73].

Известно, что морфиновая аналгезия сопряжена со свойственными всем сильным опиоидам центральными и периферическими побочными эффектами, степень их выраженности индивидуальна для каждого пациента, но существенно зависит от назначенной врачом дозы. Доза, превышающая необходимую для снятия боли, приводит к развитию наиболее опасного осложнения — глубокой депрессии дыхания, сознания, а затем и кровообращения. Поэтому морфин целесообразно назначать только при сильной и очень сильной боли при условии мониторинга жизненно важных функций. Морфин может вызывать освобождение эндогенного гистамина и связанные с этим аллергические реакции кожи и тенденцию к гипотензии [89]. Аллергия чаще возникает при интратекальном введении морфина.

Установлено, что при длительном системном использовании морфина для лечения боли развивается иммуносупрессия, снижение уровня гонадотропных гормонов и аменорея у женщин, снижение тестостерона сыворотки крови и либидо у мужчин [44, 89].

Толерантность и зависимость присущи морфину, как и всем опиоидным агонистам. В отличие от опиоидов быстрого и кратковременного действия группы фентанила, толерантность проявляется не столь резко и быстро. Собственный опыт использования морфина сульфата (МСТ-континус) для длительной терапии хронической боли показал, что признаки толерантности к морфиновой аналгезии проявляются в среднем через 2 нед. от начала терапии. Это выражается в снижении анальгетического эффекта и/или укорочении периодов адекватной аналгезии, что требует увеличения дозы наркотика [28]. В анестезиологии лечение морфином не бывает длительным,

поэтому проблема толерантности и зависимости в данном случае вряд ли имеет клиническую значимость; данные литературы также не содержат сведений об этом. Указанные свойства морфина неизбежно проявляются при длительной терапии (либо при употреблении препаратов морфина в немедицинских целях).

В клинической практике при правильном назначении морфина чаще всего достигается хорошая аналгезия при умеренных побочных эффектах (тошнота, седация) или без них. Титрование оптимальной дозы морфина для получения аналгезии при минимальных побочных эффектах лучше всего осуществляется с помощью метода КПА [13].

Морфина гидрохлорид используется в анестезиологии-реаниматологии в виде 1% водного раствора для инъекций в ампулах по 1 мл. Разовая доза при подкожном или внутривенном введении — 10 мг, суточная не должна превышать 50 мг [15]. В качестве анальгетического компонента общей анестезии не используется в связи с длительным (до 4–5 ч), недостаточно управляемым действием. Для системного введения применяется при сильной острой, в основном послеоперационной боли в большой хирургии. В этом случае при болюсном подкожном введении морфина в чистом виде требуется не менее 5 инъекций, т.е. высшая суточная доза препарата, что нецелесообразно из-за значительных побочных эффектов, вплоть до депрессии дыхания, подробно рассмотренных в начале этой главы. Это обосновано многочисленными исследованиями, и послеоперационная моноаналгезия морфином, как и другими опиоидами, в настоящее время не применяется, уступив место более безопасным и эффективным мультимодальным методам. Наряду с этим, морфин как эталонный опиоид имеет довольно распространенное применение в мировой практике для КПА, особенно при проведении рандомизированных сравнительных исследований с другими опиоидными анальгетиками и для оценки вклада в эффективность п/о обезболивания различных неопиоидных анальгетиков. Для КПА необходима специальная

программируемая система, осуществляющая системное (внутривенное или подкожное) введение опиоида в соответствии с установленными параметрами начальной болюсной дозы, локаут-интервала, базисной дозы и лимита дозы для заданного временного интервала (4 или 8 ч) [13, 48]. Этот метод обеспечивает наиболее прецизионное дозирование опиоида, практически исключает передозировку, позволяет пациенту самостоятельно регулировать подачу анальгетика в зависимости от качества обезболивания и выраженности побочных эффектов препарата. Метод известен с начала 1970-х годов, однако не имеет широкого применения в обычной клинической практике из-за значительной стоимости оборудования и отсутствия или недостатка медицинского персонала, прошедшего специальную подготовку по проблеме боли и обезболивания и имеющего необходимые знания о правилах безопасного медицинского применения опиоидных и других анальгетических средств. Обязательным условием использования метода КПА является полная психическая адекватность пациента, позволяющая правильно оценивать собственные болевые ощущения и реализовывать управление анальгезией путем нажатия на кнопку подачи дополнительной дозы анальгетика при недостаточном обезболивании. В связи с этим метод не применим в раннем постнаркозном периоде, пока полностью не восстановилось сознание и психомоторные функции, а также у пациентов с симптомами послеоперационной энцефалопатии, психической неадекватности, делирия, чаще имеющими место в пожилом и старческом возрасте (до 70% по данным некоторых авторов). Лучшая эффективность использования метода КПА достигается при предварительном предоперационном инструктировании пациента.

Морфин используют также для устранения острой ишемической боли при инфаркте миокарда в сочетании с нитроглицерином, β -блокатором и поддержанием полноценной оксигенации [48]. Этот же источник указывает на возможность спинального введения морфина в малой дозе (100–200 мкг) в сочетании с местным анестетиком,

что дает хорошую аналгезию при минимальных побочных эффектах.

Таким образом, морфин в современной практике анестезиологии и реаниматологии не потерял своей актуальности, хотя его роль как компонента интраоперационной аналгезии незначительна, а в лечении острой послеоперационной боли его существенно потеснили синтетические опиоиды следующих поколений.

Морфина сульфат в нашей стране зарегистрирован в виде таблеток ретард МСТ-континус 10, 30, 60 и 100 мг, имеющих продолжительность действия при приеме внутрь от 8 до 12 ч. Они предназначены для длительной терапии ХБС преимущественно в онкологии. Специальная технология обеспечивает замедленное всасывание морфина в ЖКТ; деление таблетки не допускается во избежание ускоренного всасывания всей дозы и передозировки [28, 41].

Омнопон — морфиноподобный наркотический анальгетик, состоящий из смеси алкалоидов опия, наполовину представленной морфином и включающей в небольших частях кодеин, тебаин, а также спазмолитик платифиллин. По всем основным характеристикам соответствует морфина гидрохлориду, но за счет дополнительных компонентов имеет менее выраженное побочное спастическое действие на гладкую мускулатуру. В отличие от морфина не имеет эталонного статуса и не используется в сравнительных рандомизированных исследованиях. Применяется парентерально (подкожно или внутривенно) в виде 1 или 2% раствора (ампулы по 1 мл) для устранения разных видов умеренной и сильной острой боли. Обычная разовая доза — 10–20 мг, высшая суточная доза — 100 мг [15]. Применяется реже, чем морфин и другие сильные опиоиды.

5.3.3. Тримеперидин

Тримеперидин (промедол) — синтетический опиоид, химический аналог пиперидиновой молекулы морфина [15] — имеет довольно широкое применение в отечественной

практике как средство послеоперационного обезбоживания при большинстве операций средней и высокой травматичности и при других видах острой боли. Обладает всеми свойствами, присущими морфину, но в менее выраженной степени. Уступая морфину по силе анальгетического действия, тримеперидин в терапевтических дозах одновременно имеет менее выраженные побочные эффекты: реже вызывает тошноту/рвоту, седацию, эйфорию, угнетение дыхания, задержку мочи и пассажа кишечного содержимого. В чистом виде недостаточен для устранения боли после больших внутриполостных операций даже при превышении рекомендуемых доз, приводящем к выраженным побочным эффектам, поэтому должен применяться в сочетании с неопиоидными компонентами анальгезии. Промедол подобно зарубежным химическим аналогам (меперидин, петидин) быстро подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, в том числе имеющих нейротоксическое (судорожное) действие. Метаболиты выделяются почками, и только 10% — в виде неметаболизированного вещества опиоида [15, 41, 59]. При нарушении функции печени токсическое действие может клинически проявляться дезориентацией и судорогами. У пациентов с исходно нормальными биохимическими показателями функций печени их нарушение может развиваться под влиянием разных интраоперационных факторов (ишемия, гипоксия, массивная кровопотеря, трансфузия компонентов крови), что требует внимания и осторожности при использовании тримеперидина для послеоперационного обезбоживания — обязательный учет динамики биохимических параметров исходных функций и диуреза, при необходимости — отмена препарата или снижение его разовых доз и интервалов между ними.

При почечной недостаточности токсические метаболиты накапливаются, резко повышая потенциал нейротоксичности опиоидов пиперединового ряда [59].

Стимулирующее действие тримеперидина на ЦНС легче проявляется у больных эпилепсией и детей.

Тримеперидин (промедол) выпускается в России в виде 1 и 2% раствора в ампулах и шприцах-тюбиках по 1 мл. Вводится подкожно или внутривенно. Может быть использован для КПА.

5.3.4. Просидол (пропионилфенилэтоксипиперидин)

Просидол — оригинальный отечественный опиоид пиперидинового ряда, следующего после промедола поколения. Он синтезирован в результате совместного поиска Новокузнецкого химико-фармацевтического института и Института химических наук АН Республики Казахстан в конце 1980-х годов. Химически просидол представляет собой новое оригинальное соединение. В процессе доклинического изучения было установлено отсутствие у него специфических токсических свойств: аллергенных, мутагенных, эмбриотоксических, тератогенных, показавшее его безопасность.

После клинических испытаний в ведущих онкологических и хирургических центрах страны, установивших его эффективное обезболивающее действие при минимальных побочных эффектах, просидол в 1997 г. был разрешен к медицинскому применению и промышленному выпуску. Первоначально он выпускался в трех разных формах: раствор для инъекций, таблетки для приема внутрь и буккальные. По данным фармакологических и клинических исследований, в том числе с нашим участием, выяснилось, что инъекционные формы и таблетки внутрь не имеют значительных преимуществ перед аналогичными лекарственными формами промедола, тогда как таблетки буккальные представляют особый интерес. Фармакологические исследования показали, что буккальное и сублингвальное введение просидола вызывает аналгезию, сопоставимую по времени развития и силе с получаемой при подкожном введении, а биодоступность сублингвальных таблеток составляет 40%, что значительно превышает таковую при приеме внутрь, поэтому таблетки не следует проглатывать [16].

Просидол метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится почками как в виде метаболитов, так и в неизменном виде. Не угнетает функцию печени и почек. Побочные эффекты, свойственные всем опиоидным агонистам, присущи и просидолу, но менее выражены, чем у морфина и промедола. Это было установлено в разных сериях первых клинических исследований данного препарата [17, 24].

В процессе исследований выяснилось, что просидол при защечном применении хорошо устраняет как острую (послеоперационную) боль от умеренной до сильной, так и хроническую онкологическую боль аналогичной интенсивности. При онкологическом ХБС он эффективен у 85,5% больных, превосходит по эффективности трамадол и аналогичен промедолу при менее выраженных побочных эффектах [1].

Многие потенциальные преимущества просидола пока не используются в полной мере. К ним относятся: фактически универсальная лекарственная форма, не требующая стерильных условий и применимая в любой, в том числе ургентной ситуации; быстрое наступление анальгезии, хорошая переносимость. Просидол удобен и эффективен при подготовке больных к инвазивным диагностическим и лечебным вмешательствам (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, дренирование полостей и др.). Одна таблетка 20 мг за щеку (не глотать!) спустя 15–20 мин устраняет эмоциональное напряжение и болевую реакцию пациента, связанную с выполнением процедур.

Ограничением к использованию просидола являются заболевания слизистой оболочки полости рта, при которых трудно прогнозировать скорость и объем всасывания препарата. Просидол быстро устраняет приступы боли разного генеза.

5.3.5. Трамадол

Трамадол гидрохлорид — анальгетик смешанного центрального механизма действия. Имеет структурное химическое

сходство с молекулами кодеина и морфина, но его активность связана с двумя отдельными механизмами, реализуемыми разными энантиомерами (+) и (-)-трамадол. (+)Трамадол и его метаболит (М1) представляют собой синтетический агонист опиоидных μ -рецепторов группы аминокциклогексанола. (-)Трамадол ингибирует обратный захват серотонина и норэпинефрина, что обуславливает второй — неопиоидный — механизм его тормозящего действия на трансмиссию боли в центральных структурах. В результате достигается оптимальное синергическое взаимодействие обоих компонентов рацемической смеси по анальгетическому эффекту и переносимости препарата [61, 85].

Трамадол как рацемическая смесь сам по себе имеет очень слабое сродство к μ -рецепторам. Его анальгетическое действие опосредуется метаболитом М1, аффинность которого к рецепторам в 200 раз выше, чем у трамадола.

Наличие второго — неопиоидного — механизма действия трамадола подтверждается тем, что налоксон не полностью устраняет вызванную им аналгезию [61].

Трамадол быстро распределяется в тканях тела, с белками плазмы связывается на 20%. Характеризуется высокой биодоступностью, которая даже при приеме внутрь составляет, по данным разных исследователей, от 68 до 75% [5], а период его полужизни ($T_{1/2\beta}$) составляет 5,1 ч; для деривата М1 $T_{1/2\beta}$ достигает 9 ч. У людей старше 75 лет эти показатели увеличиваются, поэтому дозы трамадола должны быть уменьшены.

Установлено, что анальгетический эффект трамадола снижается, если фермент цитохром Р4502D6 ингибирован пароксетином [71]. Этот важный факт указывает на то, что антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) — не должны применяться одновременно с трамадолом из-за возможного повышения серотониновой активности трамадола и развития серотонинового синдрома (тремор, возбуждение, дезориентация).

Метаболизм трамадола и его метаболита М1 происходит в печени с участием микросомальных ферментов,

продукты метаболизма экскретируются почками. При тяжелой печеночной и почечной недостаточности целесообразна коррекция доз трамадола и интервала между ними.

Трамадол принадлежит к слабым опиоидам. Его анальгетический потенциал составляет $1/_{10}$ потенциала морфина, поэтому показанием к его применению являются разные виды острой и хронической боли умеренной (средней) интенсивности. Первый собственный опыт клинического применения трамадола относится к началу 1990-х годов и касается инкурабельных онкологических пациентов с ХБС. Этот опыт показал эффективность разных неинвазивных и инъекционной форм трамадола при умеренном ХБС, отсутствие у препарата опасных побочных эффектов, свойственных морфину, в том числе психической зависимости, после чего более 20 лет широко используется как онкологами, так и анестезиологами и хирургами в своих подразделениях для обезболивания пациентов.

В анестезиологии трамадол применяется преимущественно для лечения послеоперационной боли в виде внутримышечных или внутривенных инъекций, а также внутрь. Его использование для периоперационной аналгезии отражено в клинических главах.

Антигипералгетическое действие трамадола в чистом виде на модели гипералгезии, индуцированной электрическим раздражителем, незначительное, но при комбинации с парацетамолом достигается супераддитивный антигипералгетический эффект [82].

Трамадол представляет интерес как средство лечения НПБ. Обзор Cochrane Collaboration, представленный R.M. Dühmke и соавт. (2004) [53], содержит сведения о пяти исследованиях у пациентов с НПБ: три сравнительных исследования трамадола с плацебо, одно — с кломипрамином и одно — с морфином. Во всех исследованиях с параллельным использованием плацебо установлена достоверная редукция НПБ в группах с трамадолом, причем в двух из них выполнен дополнительный метаанализ с габапентином и венлафоксином в общей сложности у 161 человека, показавший лучшие результаты при терапии трамадолом.

Возможные вредные последствия терапии НПБ трамадолом оценены в двух плацебоконтролируемых исследованиях (средние дозы трамадола 210 и 347 мг/сут). Регистрировали побочные эффекты при отмене терапии (состояние сна, самочувствие, психологический дистресс) по соответствующим шкалам. Не установлено роли трамадола в развитии существенных побочных явлений.

Положительный эффект трамадола при НПБ связывают с серотонин- и адренергическим механизмами его действия [53, 89].

Переносимость трамадола расценивают как хорошую. В отличие от морфина и других сильных опиоидов, в эквивалентной дозе он не вызывает депрессию дыхания и кровообращения. Согласно результатам II и IV фаз клинического исследования трамадола у более 21 тыс. пациентов, получавших однократные или множественные дозы препарата внутривенно, внутримышечно или внутрь, выявлены такие побочные эффекты, как слабость, рвота, пототделение, сухость во рту с общей частотой от 1 до 6%.

Клинически значимая депрессия дыхания и кровообращения при использовании эквивалентных морфину и меперидину доз трамадола, в отличие от этих наркотических анальгетиков, нехарактерна [13, 90]. По результатам этих исследований не было оснований предполагать также развитие пристрастия и зависимости от трамадола.

Трамадол считают наиболее безопасным опиоидом для послеоперационного обезболивания у пациентов с нарушением кардиореспираторных функций, в том числе у пожилых, тучных, курильщиков, при снижении функции печени и почек; при этом его анальгетический потенциал позволяет контролировать умеренную, но не сильную боль.

Важнейший критерий безопасности любого опиоида — выраженность его центрального депрессивного действия на дыхание и кровообращение. В многочисленных исследованиях не установлено значимого угнетения дыхания у послеоперационных пациентов под влиянием трамадола в диапазоне терапевтических доз от 0,5 до 2 мг на

1 кг массы тела даже при внутривенном болюсном введении, тогда как морфин в терапевтической дозе 0,14 мг/кг статистически достоверно и значительно снижает частоту дыхания и повышает напряжение CO_2 в выдыхаемом воздухе. Таким образом, в рекомендуемых дозах трамадол не вызывает депрессию дыхания, но нельзя исключить, что она возможна при превышении этих доз. Угнетающего действия на кровообращение трамадол не оказывает. Напротив, при внутривенном введении 0,75–1,5 мг/кг он может повышать систолическое и диастолическое АД на 10–15 мм рт. ст. и несколько увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС) с быстрым возвратом к исходным значениям, что объясняется симпатомиметическим компонентом его действия. Не отмечено влияния трамадола на уровень гистамина крови и на психические функции. Отсутствие депрессивного влияния трамадола на жизненно важные функции подтверждают исследования российских авторов [13], в том числе собственный большой опыт широкого использования трамадола как опиоидного компонента послеоперационного обезболивания у онкологических больных, который будет представлен ниже.

Трамадол не относится к наркотическим средствам, находящимся под международным контролем. Его наркотическая безопасность подтверждена обширным клиническим опытом использования во всем мире и специальными научными исследованиями его наркотического потенциала в конце XX столетия. В этих исследованиях не выявлено эйфорического или дисфорического действия терапевтических доз трамадола и установлено, что у больных опиатной наркоманией трамадол, как и плацебо, не устраняет субъективный психологический дискомфорт на фоне абстиненции, т.е. не оказывает замещающего наркотик действия в отличие от других исследованных опиоидных анальгетиков (тримеперидина, буторфанола, налбуфина, бупренорфина).

Собственные наблюдения за онкологическими больными, получавшими длительную терапию трамадолом (до 400 мг/сут в течение 1–12 мес.) по поводу ХБС, также не

выявили клинических признаков физической и психической зависимости при проведении специального тестирования, описанного ранее [13].

Важно отметить, что все публикации, указывающие на отсутствие клинически значимого наркогенного потенциала у трамадола, относятся к контролируемым врачом клиническим наблюдениям, в которых соблюдались нормы дозирования препарата, определенные инструкцией. Эти нормы основаны на специальных фармакологических и клинических исследованиях, позволивших определить оптимальный и безопасный, в том числе в наркологическом аспекте, диапазон доз трамадола. В случае превышения рекомендуемых доз или употреблении трамадола в сочетании с другими фармакологическими агентами в немедицинских целях результат может быть иным.

Трамадол зарегистрирован и используется в России в нескольких лекарственных формах: раствор для инъекций (в/в, в/м) 50 мг/1 мл, ампулы 100 мг/2 мл, капсулы 50 мг; таблетки ретард 100 мг.

Инъекционная форма используется преимущественно для лечения острой боли в условиях медицинских учреждений, в том числе при подготовке больных к инвазивным процедурам, оперативным вмешательствам, для послеоперационного обезболивания, для оптимизации выхода пациента из общей анестезии на основе фентанила (см. п. 5.3.1 «Фентанил»). Неинвазивные формы удобны для применения в домашних условиях. Капсулы и таблетки ретард используются при разных видах острой и хронической боли при недостаточной эффективности неопиоидных анальгетиков, дополнительно к ним, что позволяет контролировать боль умеренной интенсивности при многих часто встречающихся заболеваниях в ревматологии, неврологии, травматологии, онкологии, после инвазивных вмешательств и травм. Действие капсул начинается через 30 мин, нарастает в течение 1–1,5 ч, продолжается 5–6 ч. При острой умеренной боли может быть достаточно 1–2 приемов по 50–100 мг, при хронической

боли прием капсул осуществляется 4 раза в сут, таблеток ретард — 2 раза/сут.

Для хронической боли предпочтительно использовать таблетки ретард 100 мг по 1–2 таблетки 2 раза/сут (с учетом индивидуальной интенсивности боли), так как длительность действия разовой дозы таблеток ретард составляет 12 ч [26, 89].

Трамадол относится к Списку III сильнодействующих средств предметно-количественного учета. В отличие от всех других опиоидов, объем использования трамадола не регламентируется федеральной квотой.

5.3.6. Бупренорфин

Бупренорфин представляет собой полусинтетический наркотический опиоид, получаемый путем многоступенчатого синтеза из природного алкалоида опия — тебаина. Впервые вошел в клиническую практику в Великобритании в 1978 г. под названием «темгезик», сначала в виде раствора для инъекций, а затем и сублингвальных таблеток. В России генерические препараты бупренорфина разных зарубежных фармацевтических компаний появились в конце 1980-х годов и прошли клинические испытания в ряде ведущих онкологических и хирургических учреждений, получив положительную оценку как эффективные средства опиоидной терапии сильной хронической онкологической и острой послеоперационной боли, с возможностью использования даже в качестве опиоидного компонента общей анестезии при длительных травматичных операциях [3, 13, 22, 33, 34, 35].

Российский бупренорфин был зарегистрирован в 2003 г. под названием «бупранал» после начала собственного производства, которое осуществлялось с перерывами, что сдерживает более широкое внедрение этого мощного опиоида с выгодными свойствами в практику отечественных лечебных учреждений. На этапе издания данной монографии отечественный бупренорфин (бупранал) доступен для применения в виде 0,03% раствора для инъекций.

Механизм действия бупренорфина, определяющий спектр его свойств, спустя более 30 лет от начала клинического применения окончательно не уточнен и продолжает обсуждаться. На современном этапе подвергаются сомнению установившиеся привычные представления о принадлежности этого опиоида к группе частичных агонистов опиоидных μ -рецепторов с антагонистическим действием на κ -рецепторы и с присущим ему эффектом «потолка анальгетической дозы», после которой анальгезия перестает нарастать (см. выше классификацию опиоидов).

Агонизм в отношении μ -рецепторов в любом случае остается основным в механизме действия бупренорфина на ЦНС. Он имеет также сродство к κ - и δ -рецепторам как их антагонист, но с низкой активностью [9].

Особенности взаимодействия бупренорфина с μ -рецепторами по сравнению с другими опиоидными агонистами характеризуются более длительной и прочной связью с μ -рецепторами и, следовательно, продолжительным действием бупренорфина при парентеральном введении. Следствием этого являются важные для клиники особенности бупренорфина в сравнении с фентанилом и морфином. В отличие от традиционных опиоидных агонистов, действие бупренорфина не может быть быстро устранено антагонистом налоксоном в обычных дозах. Для нейтрализации эффектов бупренорфина (например депрессии дыхания) требуются более высокие дозы налоксона и повторное их введение, или внутривенная инфузия антагониста. С другой стороны, длительная связь и медленная диссоциация бупренорфина от рецепторов лежит в основе менее выраженного синдрома отмены в случае прекращения введения этого опиоида в организм по сравнению с традиционными опиоидными агонистами, что позволяет рассматривать бупренорфин как потенциальный агент для лечения опиоидной зависимости. По этим показаниям бупренорфин применяется в настоящее время в некоторых странах, в том числе во Франции, Индии [50], что не практикуется в России.

Взаимодействие бупренорфина с опиоидными агонистами (морфином, фентанилом) в литературе дискутируется. Есть указания на возможное антагонистическое влияние бупренорфина на анальгезию, вызываемую морфином, при использовании в эксперименте супрамаксимальных доз обоих опиоидов [47]. Предшествующая терапия бупренорфином может уменьшать анальгетическое действие морфина до уровня, присущего бупренорфину, учитывая высокую аффинность последнего к рецепторам. Другие исследователи отрицают антагонизм бупренорфина по отношению к морфину и фентанилу. Заслуживают внимания итоги специального анализа международного опыта экспериментальных и клинических исследований, касающихся спорных аспектов механизмов центрального действия бупренорфина.

Согласно опубликованному заключению группы экспертов стран Европы, Великобритании, США, Израиля, пришедших к консенсусу [81], бупренорфин действует как полный агонист μ -рецепторов в плане клинического эффекта, без «потолка» (*ceiling effect*) анальгезии, но последний имеет место в отношении депрессии дыхания, что повышает безопасность бупренорфина. Приводятся убедительные сравнительные данные о прекращении снижения минутного объема дыхания (МОД) после достижения дозы бупренорфина 2 мкг/кг и выходе МОД на плато при продолжающемся увеличении дозы до 8 мкг/кг, в то время как фентанил приводит к прогрессирующему падению МОД вплоть до апноэ в дозе, превышающей 2 мкг/кг. Не установлено неблагоприятного взаимодействия бупренорфина с другими опиоидными агонистами при разной последовательности их использования у больных или при их сочетаниях.

Собственный опыт лечения хронической боли разными опиоидными анальгетиками показал, что после длительной терапии морфином пациенты могут быть переведены на терапию бупренорфином с хорошим результатом и без синдрома отмены [28, 80].

Получены также убедительные данные, свидетельствующие о важном преимуществе бупренорфина перед традиционными агонистами μ -рецепторов фентанилом и морфином. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у добровольцев на модели вторичной механической гипералгезии, вызванной электрической внутрикожной стимуляцией, установлен выраженный антигипералгетический эффект и сужение зон гиперчувствительности под влиянием небольших доз бупренорфина: 0,15 мг внутривенно или 0,2 мг сублингвально, что кардинально отличает бупренорфин от фентанила и морфина, которые, будучи мощными анальгетиками, не эффективны при гипералгезии [69, 95]. Антигипералгетический эффект бупренорфина связывают с его антагонизмом по отношению к κ -рецепторам, в то время как обычные опиоидные агонисты повышают спинальную экспрессию эндогенного агониста κ -рецепторов, ответственного за развитие гипералгезии и антиноцицептивной толерантности, создающих проблемы при клиническом использовании традиционных μ -агонистов (см. п. 5.3.1 «Фентанил»). Присущие бупренорфину антигипералгетические свойства устраняют эту проблему и говорят также о его потенциальных перспективах в лечении НПБ.

Бупренорфин характеризуется своеобразными физико-химическими, фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. В связи с высокой липофильностью, а также экстенсивным метаболизмом первого пассажа в кишечнике и печени, бупренорфин мало пригоден для применения внутрь (биодоступность при этом составляет всего 5%), тогда как при внутривенном и внутримышечном введении биодоступность почти одинаково высока (90% и более), а при сублингвальном применении достигает 50–55% [9, 49]. Поэтому бупренорфин представлен в парентеральных формах: раствор для внутривенных и внутримышечных инъекций, таблетки для сублингвального или буккального применения и трансдермальная система.

Препарат связывается с белками (преимущественно глобулинами) плазмы на 98% и быстро распределяется,

исчезая из плазмы через 10 мин. Высокие концентрации вещества определяются в печени, мозге, ЖКТ, плаценте; препарат хорошо проникает в спинномозговую жидкость. Бупренорфин расщепляется в печени с образованием норбупренорфина, имеющего слабые анальгетические свойства. После внутримышечного введения бупренорфина в терапевтической дозе 2 мкг/кг 70% дозы в процессе кишечнорастворимой циркуляции экскретируется с желчью через ЖКТ и только 27% выводится с мочой [9]. Нарушение функции почек существенно не влияет на кинетику бупренорфина.

По данным приведенных исследований, инъекционная доза бупренорфина 0,3 мг эквивалентна по всем эффектам 10 мг морфина при аналогичном способе введения, а сублингвальная доза бупренорфина 0,4 мг равноценна внутримышечной дозе препарата 0,3 мг. Пик действия бупренорфина наступает через 90–100 мин, продолжительность действия 6–8 ч.

В терапевтических дозах бупренорфин существенно не влияет на показатели гемодинамики. Дыхательная депрессия может проявляться, как и у морфина, но ее нарастание прекращается при достижении дозы 1,2 мг (потолковый эффект). Бупренорфин вызывает миоз, седацию, возможна тошнота, рвота. Влияние на моторику ЖКТ и желчевыводящих путей менее выражено, чем у морфина и других агонистов.

Экспериментальные и клинические исследования указывают на такое важное положительное качество бупренорфина по сравнению с морфином, как отсутствие иммуносупрессивного действия (угнетение активности естественных киллеров, Т-клеток и функции макрофагов, свойственных морфину). Это объясняют другим профилем молекулы бупренорфина, не содержащей элемент, ассоциированный с индукцией иммуносупрессии [51, 58].

Исследование иммуномодулирующих эффектов опиоидных анальгетиков ведется давно, поскольку эти широко используемые препараты могут оказывать то или иное влияние на исходы хирургического лечения больных и те-

чение различных заболеваний. Наиболее изучено действие на иммунную систему морфина. Морфин, особенно при длительном применении, проявляет иммуносупрессивные свойства: снижение продукции IL-2 и интерферона- γ , а также активность естественных киллеров и макрофагов, что может облегчать метастазирование опухолей [96, 99], а также за счет связывания с μ -рецепторами мозга активируются нисходящие пути гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и происходит усиление продукции иммуносупрессивных ГКС [98]. Таким образом, морфин угнетает естественные адаптивные механизмы как непосредственно на уровне иммунных клеток, так и посредством активации центральных рецепторов. Это особенно значимо у пациентов пожилого возраста, больных раком, бактериальной и вирусной инфекцией. Следует учитывать, однако, что эти эффекты опиоидов отражают не только определенную иммуносупрессию, но и участвуют в предотвращении боли и нейроэндокринной активации.

Экспериментальные исследования показали, что бупренорфин, в отличие от морфина и фентанила, в эквивалентных дозах не обладает иммуносупрессивными свойствами, а способствует предотвращению активации нейроэндокринной и иммунной систем, сохраняя стабильное состояние иммунных функций, необходимое, в частности для предотвращения метастазирования опухолей [56].

Клинические исследования подтверждают благоприятное или нейтральное влияние бупренорфина на иммунитет. У наркоманов, хронически лечившихся разными препаратами от опиатной зависимости, переход на терапию даже большими дозами бупренорфина приводил к улучшению иммунных показателей [78].

Изложенные отличия бупренорфина от других сильных опиоидных агонистов, обладающих выраженными иммуносупрессивными свойствами, говорят о его преимуществах при необходимости проведения опиоидной терапии у наиболее уязвимых категорий пациентов, находящихся под действием факторов, способствующих иммуносупрес-

сии (пожилой возраст, психологический и хирургический стресс, злокачественная опухоль, сопутствующая терапия препаратами иммуносупрессивного действия, наличие инфекции). В этом аспекте бупренорфин можно считать средством выбора.

Для анестезиологии и реаниматологии бупренорфин в растворе для инъекций представляет интерес прежде всего как средство послеоперационного обезболивания в большой хирургии благодаря мощному и длительному анальгетическому эффекту. Авторы книги располагают опытом использования разных препаратов бупренорфина зарубежных производителей в инъекционной и сублингвальной формах и отечественного бупранала в инъекциях для лечения послеоперационной боли при абдоминальных и торакальных онкологических операциях у 346 пациентов. Этот опыт отражен в публикациях прошлых лет [30, 33] и указывает на преимущества бупренорфина перед рутинными опиоидами, применяемыми для послеоперационного обезболивания, тримеперидином и морфином. Бупренорфин, в том числе отечественный бупранал, не уступающий зарубежным аналогам, сходен с морфином по эффективности анальгезии, вдвое превосходит его и тримеперидин по продолжительности действия (в среднем 8 против 4 ч) и имеет менее выраженные побочные эффекты.

Следует подчеркнуть, что показания к назначению такого мощного опиоида, как бупренорфин, существуют в основном у пациентов, перенесших травматичные абдоминальные и торакальные операции. При операциях малой и средней травматичности это нецелесообразно, так как в этих случаях боль может быть устранена опиоидами малой или средней потенции (трамадол, тримеперидин).

Бупренорфин, как и другие опиоиды, применяется для послеоперационного обезболивания в составе мультимодальной терапии с использованием патогенетических неопиоидных средств, уменьшающих интенсивность боли. Хорошие результаты дает базисная неопиоидная анальгезия одним из НПВП (лорноксикам (Ксефокам) 16 мг/сут, кетопрофен (Кетонал) 200 мг/сут или кеторолак 90 мг/сут),

а при противопоказаниях к НПВП — метамизол до 3 г/сут, а также парацетамол 3–4 г/сут (внутривенная инфузия). Бупренорфин при этом выступает как основное антиноцицептивное средство центрального действия и требуется в небольших дозах, не приводящих к существенным побочным эффектам. Разовая доза очень редко превышает 0,3 мг внутримышечно, а у пожилых может быть достаточно 0,15 мг, чтобы получить аналгезию без значительной седации и тенденции к брадикардии (SpO_2 обычно остается стабильным за счет увеличения глубины дыхания, но седация может тормозить активизацию пожилых пациентов).

При описанной мультимодальной аналгезии суточная доза бупренорфина в 1–2-е сут после внутриполостных операций обычно составляет 0,6 мг (2 инъекции по 0,3 мг), редко — 0,9 мг/сут. В специальном исследовании [6] у 104 больных после онкологических абдоминальных операций доза бупренорфина на фоне базисной неопиоидной аналгезии (лизина ацетилсалицилат в среднем 2 г/сут внутривенно, апродин 30 тыс. КИЕ внутривенно) в 1–2-е сут после операции составила $0,54 \pm 0,23$ мг/сут с последующим снижением. Это вдвое ниже, чем при моноаналгезии бупренорфином у аналогичного контингента больных по данным других авторов, приводящих среднюю дозу этого опиоида $1,14 \pm 0,8$ мг (максимально 1,5 г/сут), вызывавшую у 55% пациентов те или иные побочные эффекты (седацию, умеренную депрессию дыхания, тошноту) [13]. Наиболее типичным побочным действием бупренорфина в дозе 0,3 мг оказывается легкая или умеренная сонливость (седация), состояние спокойного отдыха, но при активизации пациента он способен глубоко дышать, откашливаться, выполнять рекомендуемые действия. Клинический опыт в сочетании с представленными выше данными о некоторых важных преимуществах бупренорфина перед морфином позволяет считать его лучшим опиоидом для послеоперационного обезболивания при больших внутриполостных операциях.

В России бупренорфин (бупранал) производится в виде ампул, содержащих 1 мл (0,3 мг) 0,03% раствора для

инъекций. Обычная разовая доза 0,3 мг в/м. Максимальная суточная — 1,8 мг.

Отдельные исследования были посвящены использованию бупренорфина в качестве опиоидного компонента ОА [3, 35]. Эти исследования показали достаточные антиноцицептивные и антистрессовые свойства бупренорфина, однако он уступал фентанилу по управляемости эффекта, оставляя не только длительную посленаркозную аналгезию, но и седацию, отсрочивающую восстановление активного сознания пациента. Этот недостаток бупренорфина нивелируется при многочасовых, например, реконструктивно-пластических операциях.

Трансдермальная терапевтическая система — новая оригинальная лекарственная форма бупренорфина — предназначена для длительной терапии хронической боли. ТТС бупренорфина зарегистрирована в России и используется преимущественно у онкологических больных для лечения ХБС.

В разных странах мира ее достаточно широко используют также для лечения хронических неонкологических болевых синдромов.

Трансдермальная терапевтическая система бупренорфина представлена тремя вариантами пластырей с высвобождением 35, 52,5 или 70 мкг/ч, что соответствует количеству 0,8, 1,2 или 1,6 мг за 24 ч. Максимальная доза не должна превышать 2 пластыря по 70 мкг/ч, т.е. 3,2 мг/сут. Продолжительность действия апплицированной на кожу ТТС составляет 72 ч. После удаления пластыря элиминация бупренорфина и снижение его концентрации в плазме происходит постепенно, что следует учитывать при определении дальнейшей тактики обезболивания. Обычным показанием к назначению ТТС бупренорфина как неинвазивного опиоидного анальгетика пролонгированного действия являются ХБС умеренной и высокой интенсивности — как онкологические, так и неонкологические. Его назначают при неэффективности неопиоидных и слабых опиоидных анальгетиков (трамадола, кодеина). В литературе представлен большой зарубежный опыт использования

ТТС бупренорфина для лечения не только хронической раковой боли, но и разных видов неонкологической боли от умеренной до сильной, в том числе у пожилых; предпосылками для этого считают отсутствие у бупренорфина иммуносупрессивного действия и меньший, чем у сильных опиоидных агонистов, потенциал зависимости [60].

По данным ряда рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых мультицентровых исследований, к специальным преимуществам бупренорфина трансдермального при длительной терапии сильных болевых синдромов, обусловленных онкологическими или неонкологическими заболеваниями, относят хороший профиль безопасности и переносимости терапии, в том числе при почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на гемодиализе (адаптация дозы бупренорфина не требуется), отсутствие иммуносупрессивного действия, незначительная толерантность (анальгетическая доза бупренорфина в процессе терапии повышается позже и в меньшей степени по сравнению с морфином и другими μ -агонистами), умеренно выраженный потенциал зависимости [60, 70].

В России ТТС бупренорфина используется главным образом для лечения хронической боли у инкурабельных онкологических больных, и этот опыт невелик, как и в отношении других сильных опиоидов (морфин, фентанил трансдермальный), что объясняется прежде всего недостаточными знаниями врачей в области опиоидной терапии боли и правил работы с наркотиками при наличии строгой системы контроля за их назначением, выписыванием, выдачей, хранением, учетом и другими действиями, связанными с легальным оборотом контролируемых лекарств [23].

Результаты ранее выполненных собственных рандомизированных исследований эффективности и переносимости разных лекарственных форм бупренорфина, в том числе ТТС, у онкологических пациентов с ХБС от умеренного до сильного показали, что переход на терапию бупренорфином при неэффективности лечения трамадолом в сочетании с неопиоидными анальгетиками сопровожда-

ется прогрессивным улучшением качества обезболивания [80]. Начальная доза бупренорфина трансдермального составила в среднем $36,3 \pm 4,7$ мкг/ч (от 35 до 52,5 мкг/ч); при недостаточном обезболивании пациенты дополнительно использовали прежний анальгетик. Титрование дозы и достижение оптимального обезболивания завершалось после аппликации третьего пластыря, т.е. к 9-м сут. Анальгетическая доза бупренорфина на этом этапе составила $56,1 \pm 21,7$ мкг/ч при отсутствии потребности в дополнительном анальгетике у большинства больных. В течение 3 нед. терапии сохранялось полноценное обезболивание без увеличения дозы бупренорфина. В целом на фоне лечения бупренорфином достигнуто снижение интенсивности боли по шкале вербальных оценок (ШВО) с исходной $2,8 \pm 0,6$ баллов до $0,82 \pm 0,5$ баллов и по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с $71,2 \pm 11,8$ до $13,6 \pm 8,5$ ед., т.е. до уровня слабой боли или полного ее отсутствия.

Побочные эффекты, связанные с системным действием всосавшегося в кровь бупренорфина, по своему характеру не отличались от свойственных другим сильным опиоидам. У половины пациентов в начале терапии имела место сонливость преимущественно легкой степени; у одного ослабленного истощенного больного с тяжелым болевым синдромом на фоне местно-распространенного рака гортаноглотки бупренорфин 52,5 мкг/ч вызвал наряду с полным устранением боли глубокую седацию, в связи с чем на 10-е сут от начала терапии ТТС была удалена, а больному выполнена операция, после которой ХБС был устранен. Среди других побочных эффектов отмечены тошнота (9 из 40; купирована метоклопрамидом 20–30 мг/сут), общая слабость (11/40 — прекратилась в ходе терапии), головокружение (7/40 — прекратилось в ходе терапии); эти побочные эффекты не потребовали отмены препарата. Больные хорошо оценили обезболивающее действие ТТС бупренорфина и удобство терапии (стабильная аналгезия при смене пластыря 1 раз в 3 дня) по сравнению с предыдущим приемом анальгетиков через рот 3 раза в день.

Приведенные выше сведения об антигипералгетических свойствах бупренорфина, указывающие на возможные перспективы его использования для лечения НПБ, начинают находить подтверждение в клинике. Известно, что этиопатогенетическими средствами против этого тяжелого вида боли признаны препараты первой-второй линии — ТЦА и антиконвульсанты, а опиоиды относят к дополнительным агентам второй-третьей линии. Есть сведения об устранении с помощью ТТС бупренорфина 35 мкг/ч (от одной до 10 аппликаций через 84 ч) случаев тяжелого постинсультного нейропатического таламического болевого синдрома и тригеминальной невралгии, не поддававшихся разной комплексной терапии, в том числе с использованием значительных доз антиконвульсантов габапентина (2 г/сут) и карбамазепина (900 мг/сут) в сочетании с трамадолом в максимальной дозе (400 мг/сут). Последующее прекращение терапии ТТС бупренорфина не сопровождалось синдромом отмены у пациентки, переведенной на оральную терапию морфином после 35 дней терапии в связи с симптомами контактного дерматита в зоне аппликации [62]. Авторы делают вывод о возможной альтернативной роли бупренорфина в лечении НПБ.

Собственные исследования подтверждают данные зарубежных авторов о высокой эффективности ТТС бупренорфина при ХБС средней и высокой интенсивности и вполне удовлетворительной переносимости терапии, сопоставимой с мощными опиоидными агонистами — морфином и фентанилом.

Есть единичные сообщения о применении ТТС бупренорфина для послеоперационного обезболивания. Были получены хорошие результаты при аппликации ТТС бупренорфина в целях послеоперационного обезболивания после вводной анестезии, до стернотомии у 20 кардиохирургических больных, которым выполнена операция аортокоронарного шунтирования или коррекция пороков клапанов сердца. Контрольную группу составили 20 аналогичных пациентов, которым в целях послеоперационного

обезболивания вводили лорноксикам (Ксефокам) 8 мг внутримышечно дважды в сутки (первая доза за 1,5–2 ч до окончания операции) [8]. Согласно фармакокинетическим характеристикам бупренорфина трансдермального, его минимальная эффективная концентрация в плазме достигается через 12 ч после аппликации. К этому времени завершали продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и оценивали эффективность боли, которая у трети больных соответствовала слабой, а у остальных — умеренной или сильной. К концу 1-х сут у всех больных достигалась полноценная аналгезия, сохранявшаяся до конца срока действия ТТС (72 ч от момента аппликации). В контрольной группе боль имела высокую или среднюю интенсивность, поэтому требовались дополнительные инъекции опиоидов (промедол, трамадол). Выбор анальгетика в контрольной группе представляется некорректным, так как НПВП, предназначенный для слабой боли, заведомо не сопоставим по силе анальгетического действия с мощным опиоидом. Более целесообразно сравнение бупренорфина по эффективности и переносимости с другими опиоидными анальгетиками. В данном исследовании отмечены побочные эффекты, свойственные и другим опиоидам и аналогичные описанным выше при терапии ТТС бупренорфина хронической боли.

Собственный первый опыт использования ТТС бупренорфина (35–70 мкг/ч) и фентанила (25–50 мкг/ч) при торакоабдоминальных онкологических операциях у 22 больных [80] показал целесообразность аппликации ТТС этих опиоидов за 12 ч до начала операции, так как при этом к концу операции развивается эффективная аналгезия при дозе бупренорфина 70 мкг/ч и фентанила 50 мкг/ч. Дополнительно к трансдермальным опиоидам использовали базисную неопиоидную аналгезию (лорноксикам, перфалган). При этом интенсивность боли не превышала слабой, по показаниям аналгезию дополняли инъекцией тримеперидина. Депрессии дыхания не отмечено, наблюдалась умеренная седация.

Оптимальная тактика трансдермальной периоперационной опиоидной аналгезии рассматривается в главе 14.

5.3.7. Буторфанола тартрат

Буторфанола тартрат — синтетический опиоид, дериват фенантрена, относится к группе агонистов-антагонистов. Взаимодействует с разными опиоидными рецепторами, являясь агонистом κ - и σ -рецепторов и антагонистом μ -рецепторов. С активацией κ -рецепторов связано анальгетическое и умеренное дыхательно депрессивное действие буторфанола. Как агонист σ -рецепторов он способен вызывать дозозависимые психомиметические эффекты (эйфория, галлюцинации) [40, 57].

По силе анальгетического действия буторфанол уступает морфину, но превосходит трамадол и тримеперидин.

Метаболизм буторфанола происходит в печени, поэтому его следует с осторожностью применять при нарушениях ее функций. Токсического действия на печень и почки не оказывает. Большая часть введенной дозы выводится почками в виде неактивных метаболитов, частично — с желчью через ЖКТ.

Буторфанол способен вызывать депрессию дыхания и дыхательный ацидоз, которые, по признанию большинства авторов, менее выражены по сравнению с морфином [2]. В отличие от опиоидных агонистов, буторфанол не оказывает спастического влияния на гладкую мускулатуру ЖКТ, желчевыводящих, мочевыводящих путей и их моторику. Буторфанол оказывает активирующее действие на гемодинамику малого круга кровообращения (повышает давление в нем за счет увеличения сосудистого сопротивления) и может вызвать небольшое снижение системного АД и общего периферического сосудистого сопротивления при отсутствии существенных изменений ЧСС [2, 13].

Считают, что буторфанол редко вызывает физическую и психическую зависимость, однако такие случаи возможны, а по данным некоторых клинико-фармакологических

исследований опиат-зависимые люди воспринимают его как наркотик [36]. В России буторфанол относится к Списку II средств предметно-количественного учета.

Как частичный антагонист μ -рецепторов буторфанол намного (примерно в 10 раз) слабее классического антагониста налоксона, но его антагонистическое действие в отношении опиоидных агонистов проявляется клинически. Показано, что метадон-зависимые наркоманы испытывают симптомы отмены наркотика после введения буторфанолола [100], но тот же официальный источник признает, что прекращение длительного введения буторфанолола сопровождается менее выраженным синдромом отмены по сравнению с морфином.

Особенности свойств буторфанолола как опиоидного агониста-антагониста определяют его вспомогательное значение в терапии боли. Его редко используют для лечения хронической боли из-за проблем, которые могут возникнуть при необходимости перехода на терапию более мощным опиоидом из ряда агонистов, эффекту которого на начальном этапе может препятствовать частичный антагонизм буторфанолола.

В анестезиологии буторфанол применяется в основном для послеоперационного обезболивания. Разовая доза 1–2 мг в/м. Длительность анальгезии в среднем 8 ч, суточная доза 4–6 мг [26, 31]. Буторфанол по качеству послеоперационного обезболивания уступает морфину и бупренорфину, но сильнее тримеперидина, налбуфина, трамадола.

Опыт использования буторфанолола в качестве опиоидного компонента премедикации и модифицированной НЛА в абдоминальной онкохирургии указывает на удовлетворительные антистрессовые свойства этого опиоида в средней общей дозе 0,07 мг/кг/ч в сочетании с диазепамом, дроперидолом и ингаляцией закиси азота 50–66%. Недостатком является плохая управляемость анестезии: продленная посленаркозная седация и ИВЛ, отсроченная

экстубация, а преимуществом перед традиционным фentanилом — длительная аналгезия после операции — от 9 до 12 ч [2, 35]. Буторфанол ввиду седативного и длительного анальгетического эффектов создает хорошие условия в случаях необходимости отсроченной экстубации трахеи.

При выходе из наркоза могут проявляться симптомы, характерные для НЛА на основе фentanила: озноб, повышение АД и ЧСС, холодные кожные покровы, что укладывается в картину отмены опиоида. Течение анестезии и послеоперационного обезболивания улучшаются, и дозы буторфанола снижаются при сочетании с неопиоидными компонентами (НПВП, клонидин, апротинин в терапевтических дозах) [31].

Побочные эффекты буторфанола определяются его агонистическим действием на к-рецепторы. Наиболее частый побочный симптом при послеоперационном обезболивании буторфанолом — седация: от 29 до 76%, по данным разных авторов. Согласно собственным данным и результатам других исследований, она проявляется у 40–45% пациентов и может достигать степени глубокой (особенно у пожилых), что затрудняет активизацию оперированного больного. Психомиметические эффекты (дисфория, галлюцинации) наблюдаются в среднем у 10% пациентов, тошнота/рвота — у 3%, чувство жара и повышенное потоотделение — у 10%. Данных об аллергических реакциях при терапии буторфанолом не получено. Таким образом, побочные эффекты буторфанола нередки, но их частота и степень уменьшаются при сочетании с неопиоидными компонентами послеоперационной аналгезии, позволяющими снизить дозу опиоида.

На современном этапе буторфанол не имеет широкого применения из-за присущих ему побочных эффектов, прежде всего седации, хотя существуют ситуации, когда его назначение в составе мультимодальной послеоперационной аналгезии в умеренных дозах (1–2 мг в/м 2–3 раза/сут) может быть предпочтительным вместо опиоидного агониста (необходимость раннего восстановления

перистальтики ЖКТ, поддержания нормальной моторики желчевыводящих путей и сфинктера Одди).

Следует иметь в виду, что назначение буторфанола противопоказано пациентам с зависимостью от наркотиков (опиоидных агонистов) или получающим терапию препаратами-агонистами ввиду опасности развития абстинентного синдрома и дестабилизации анальгетического эффекта. Ограничением к использованию буторфанола служат тяжелые заболевания легких с гипертензией малого круга кровообращения, психические заболевания.

Буторфанол выпускается в растворе для инъекций, в ампулах 2 мг в 1 мл.

5.3.8. Налбуфин

Налбуфин — опиоидный агонист-антагонист, химически сходный с налоксоном и относящийся, как и буторфанол, к группе морфианов. Согласно характеристике Комитета экспертов ВОЗ по лекарственной зависимости [100], налбуфин у людей проявляет свойства полного или частичного антагониста μ -рецепторов и сильного агониста κ -рецепторов, вызывая аналгезию, седацию и умеренную депрессию дыхания. Незначительно связывается с σ -рецепторами, поэтому дисфорические проявления маловероятны. Как антагонист μ -рецепторов устраняет симптомы передозировки опиоидных агонистов, а при длительном их употреблении или лечении вызывает синдром отмены [88, 100]. Налбуфин является более сильным антагонистом μ -рецепторов, чем буторфанол, но слабее налоксона. После длительного применения налбуфина введение налоксона сопровождается менее выраженным синдромом отмены, чем при применении морфина [100]. Вероятность зависимости от налбуфина расценивается как низкая. Он принадлежит к списку сильнодействующих средств, подлежащих предметно-количественному учету.

Системный клиренс налбуфина высокий, метаболизм происходит в печени путем глюкуронизации с образованием неактивных метаболитов, выделяющихся преиму-

щественно с кишечным содержимым, частично — через почки [43].

Согласно фармакологическим и клиническим исследованиям, налбуфин принадлежит к опиоидам, способным устранять боль от умеренной до сильной и не обладающим тяжелыми побочными эффектами [57]. Время начала и продолжительности действия препарата аналогично этим показателям у морфина и тримеперидина, а влияние налбуфина на основные функции организма минимально по сравнению со всеми рассмотренными выше опиоидами.

В отечественной литературе есть сведения об использовании налбуфина в анестезиологии для лечения послеоперационной боли. Внутривенное введение 10–20 мг налбуфина (0,15–0,3 мг/кг) у больных после торакальных и абдоминальных операций при сильной боли (3 балла по ШВО) приводит к снижению боли до слабой (1 балл) у 62% пациентов, а при умеренной боли — у 76%, со средней продолжительностью анальгезии 4,5 ч [13]. В этом же исследовании не установлено угнетающего влияния препарата в указанной дозе на легочную вентиляцию и газовый состав артериальной крови, а также на показатели системной гемодинамики.

Применение налбуфина в качестве анальгетического компонента модифицированной НЛА в хирургии, согласно собственным данным, не целесообразно, поскольку для достижения полноценного анальгетического эффекта во время абдоминальных операций продолжительностью 3–4 ч требуются массивные дозы препарата (суммарно более 200 мг), приводящие к длительной посленаркозной депрессии сознания и дыхания. Таким образом, налбуфин, как и буторфанол, не имеет преимуществ перед фентанилом в качестве опиоидного компонента общей анестезии. Вместе с тем налбуфин может быть использован с хорошим анальгетическим эффектом перед разного рода инвазивными диагностическими и лечебными процедурами, выполняемыми без ОА.

Собственный опыт показал эффективность и безопасность налбуфина в чистом виде в суточной дозе 40–60 мг при послеоперационном обезболивании у больных, перенесших операции средней травматичности, таких как радикальная мастэктомия, тиреоидэктомия. После травматичных абдоминальных операций моноаналгезия налбуфином не целесообразна, поскольку суточная доза при этом достигает 80–100 мг, что сопровождается глубокой седацией с возможной тошнотой/рвотой. Налбуфин, как и другие опиоидные анальгетики, дает оптимальные результаты при сочетании с неопиоидными компонентами послеоперационной аналгезии (один из НПВП, метамизол или др.); при этом доза налбуфина сокращается вдвое, побочные эффекты отсутствуют или слабо выражены.

Есть сведения также о положительных результатах применения налбуфина при хронической раковой боли (начальная доза 10–15 мг в/м, при длительной терапии разовая доза может достигать 60 мг, суточная — 400 мг) [12], хотя недостатком такой терапии является ее инвазивность.

Налбуфин представлен в растворе для инъекций в ампулах по 1 мл (10 и 20 мг/мл). Обычная разовая доза 0,15 мг/кг (10 мг на 70 кг массы тела). Максимальная суточная доза 2,4 мг/кг.

Заключая характеристику двух рассмотренных опиоидных агонистов-антагонистов — налбуфина и буторфанола, следует указать на еще одну возможную сферу их применения в анестезиологии в составе так называемой последовательной анальгетической анестезии. Эта идея была высказана De Castro в 1970 г. в период увлечения анестезией на основе больших (наркотических) доз фентанила в надежде достичь максимальной антистрессовой защиты пациента. Позднее стало ясно, что эндокринные и гемодинамические реакции организма в ответ на хирургическую травму полностью не устраняются даже при глубоко фентаниловом мононаркозе (что рассматривалось выше), оставлявшем длительную центральную депрессию

дыхания и сознания, которую приходилось устранять налоксоном с последующей фазой резкого прекращения аналгезии, психомоторным возбуждением, гипердинамическими сердечно-сосудистыми реакциями. Применение вместо «чистого» μ -антагониста налоксона опиоидных агонистов-антагонистов оказалось более рациональным, так как эти препараты, устраняя действие фентанила, как антагонисты μ -рецепторов, одновременно создают аналгезию как κ -агонисты на период нескольких часов. Это было показано на примере пентазоцина, который в настоящее время не используется, уступив место двум рассмотренным в этом разделе агонистам-антагонистам с лучшими свойствами. Эффективность пентазоцина (0,5 мг/кг в/в) при продленной фентаниловой депрессии дыхания и сознания после операций в условиях НЛА была подтверждена нами с использованием комплексных нейрофизиологических исследований [19]. Пентазоцин прекращал фентаниловое брадипноэ, вызывал активацию биоэлектрической активности головного мозга и сознания пациента, предотвращал острую боль, связанную с прекращением действия фентанила за счет развития пентазоциновой аналгезии.

Этот аспект клинического применения опиоидных агонистов-антагонистов на современном этапе представляет скорее теоретический интерес, учитывая иную тактику ведения анестезии по мультимодальному принципу, исключаящую необходимость использования сверхмассивных доз опиоида-агониста и нивелирующую связанные с этим проблемы.

В целом специальные свойства буторфанола и налбуфина могут быть полезными в разных клинических ситуациях, в том числе при плохой переносимости опиоидов-агонистов.

Различия между опиоидными анальгетиками по рецепторным механизмам, силе и продолжительности анальгетического действия, характеру и выраженности побочных эффектов лежат в основе определения места каждого из них в системе периоперационной АЗ пациента, а от

правильного выбора зависит оптимальный результат: адекватная аналгезия и безопасность для пациента. Для достижения такого результата необходимо учитывать специфические особенности опиоидов, отличающие их от всех других классов фармакологических средств. В клинической практике при использовании опиоидных анальгетиков для устранения сильной острой или хронической боли эти особенности проявляются развитием толерантности к опиоидной аналгезии и формированием опиоидиндуцированной гипералгезии, нашедших теоретическое обоснование современной наукой о боли и ее фармакологической модуляции. Важным условием оптимизации антиноцицептивного действия опиоидных анальгетиков служит дополнительное использование средств, нивелирующих эти недостатки опиоидов путем торможения нейромедиаторных механизмов толерантности и гипералгезии. Характеристика этих средств, обоснование их использования в составе периоперационной АЗ пациента и практическая реализация рациональных мультимодальных технологий в разных областях хирургии на современном уровне знаний представлены в последующих главах монографии.

5.4. Комбинированные анальгетики

Трамадол/парацетамол (залдиар) — оригинальный комбинированный анальгетик в форме таблеток, представляющий собой сочетание опиоида трамадола 37,5 мг и неопиоидного анальгетика-антипиретика парацетамола (ацетаминофена) 325 мг в одной таблетке. Создание такого препарата отражает современную тенденцию к мультимодальной терапии боли в целях оптимизации ее эффективности и безопасности. Целесообразность данной комбинации анальгетиков обоснована теоретически [52], а также на основании обширного мирового опыта применения каждого из анальгетиков в чистом виде.

Оба компонента препарата относятся к анальгетикам центрального действия, направленным на разные механиз-

мы ноцицепции. В то время как трамадол подавляет боль за счет активации опиоидных μ -рецепторов, а также серотонин- и норадренергических механизмов нисходящего контроля боли, парацетамол ингибирует синтез ПГ в центральных сегментарных структурах спинного мозга, чем достигается поликомпонентное антиноцицептивное действие [54, 83].

Баланс доз каждого анальгетика в препарате представляется целесообразным. Дозы в одной таблетке снижены по сравнению с каждым из монопрепаратов: трамадол 37,5 против 50 мг, парацетамол 325 против 500 мг, что позволяет рассчитывать на менее выраженное побочное действие обоих компонентов на фоне их лучшего сочетанного анальгетического эффекта. Трамадол, как было показано выше, при использовании разовых доз 50–100 мг примерно у половины больных в начале терапии может наряду с анальгезией вызвать тошноту, сонливость, головокружение и др., парацетамол может проявлять дозозависимое гепатотоксическое действие, особенно при нарушенной функции печени. В комбинированном анальгетике максимальная суточная доза каждого компонента значительно ниже, чем у монопрепаратов: для трамадола 300 вместо 400 мг, для парацетамола 2600 вместо 4000 мг.

Трамадол 37,5 мг/парацетамол 325 мг предназначен для лечения разных видов боли от умеренной до сильной. Согласно фармакокинетическим характеристикам, пик концентрации парацетамола в плазме достигается в среднем через 1 ч, а трамадола — через 2 ч после приема внутрь. Время полуэлиминации составляет соответственно 2,8 и 5,8 ч, т.е. парацетамол начинает действовать быстрее, а затем его эффект усиливается и пролонгируется трамаолом [75, 77].

Мультицентровые рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности и безопасности фиксированной лекарственной комбинации трамадол 37,5 мг/парацетамол 325 мг, проведенные во многих странах мира при разных видах острой, подо-

строй и хронической боли, показали достоверно более сильную и продолжительную аналгезию по сравнению с вызываемой равной дозой трамадола или парацетамола в режиме монотерапии [46, 54, 87].

В России была проведена фармакоэпидемиологическая экспертиза эффективности и безопасности этого комбинированного препарата в терапии острого и хронического неонкологического болевого синдрома разной этиологии на основании многоцентрового исследования в 24 центрах пяти городов РФ по данным медицинских амбулаторных карт взрослых пациентов, получавших препарат в течение не менее 7 дней. Анализ выполнен у 455 пациентов, получавших лечение по поводу корешкового синдрома при остеохондрозе, посттравматической боли (переломы костей), полинейропатии, боли при остеоартрозе, головной боли напряжения, мигрени. Сделано заключение о выраженном аналгетическом потенциале препарата трамадол 37,5 мг/парацетамол 325 мг, достоверно превосходящем по данным цифровой рейтинговой шкалы широко используемые в рутинной практике НПВП при разных видах хронической неонкологической боли — прежде всего скелетно-мышечной и головной боли напряжения. Переносимость препарата оценена как хорошая. Побочные эффекты отмечены у 7,3% пациентов и в большинстве случаев не требовали отмены препарата. При прежней терапии разными НПВП частота побочных эффектов была выше (от 9,5 до 16,7%). Рекомендовано широкое внедрение комбинированного анальгетика в практику лечения неонкологической боли средней интенсивности [5]. Опрос 32 врачей разных специальностей, проводивших терапию, установил, что 30 из них считают целесообразным дальнейшее продолжение лечения этим препаратом, двое ответили отрицательно (один по причине плохой переносимости — тошнота/рвота, другой — по причине невозможности выписывания препарата на льготных условиях).

Эффективность и переносимость препарата трамадол/парацетамол была оценена также российскими вра-

чами обычной медицинской практики в ходе широкого клинического исследования у 10 411 пациентов разного профиля старше 14 лет при боли любого генеза средней и сильной интенсивности по ШВО от 0 до 4 баллов. Эффективность препарата оценивали по шкале: «боль исчезла», «боль значительно уменьшилась», «боль уменьшилась незначительно», «боль не изменилась», «боль усилилась». Препарат назначали в дозе 1–2 таблетки с интервалом не менее 6 ч; максимальная доза — 8 таблеток в сутки. Информацию о динамике боли и побочных эффектах пациент вносил в дневник пациента.

Врачи-исследователи (неврологи, хирурги, травматологи и др.) из 1055 учреждений разных регионов России вели карту пациента, в которой регистрировались демографические данные, диагноз, сопутствующие заболевания, АД, пульс, интенсивность боли, дозы и количество приемов препарата, качество обезболивания, побочные эффекты. Большую часть составили пациенты с болью после травм и амбулаторных операций (24 и 12% соответственно), вертеброгенной (35%) и суставной (15%) болью. 68,2% пациентов оценивали исходную боль как сильную и очень сильную, 31,8% — как умеренную. По завершении клинической части исследования был проведен статистический анализ полученных результатов при нашем участии. Установлено, что ослабление боли начинается в среднем на 30-й минуте после приема первой дозы препарата с дальнейшим улучшением анальгезии. При посттравматической и постманипуляционной острой боли в 1-е сут исследования получен наилучший результат (хорошая анальгезия у 85 и 92,9% пациентов с исходной сильной и умеренной болью соответственно), причем большинству этих пациентов достаточно было приема 1–3 таблеток в сутки. При сильной вертеброгенной боли у 0,6% пациентов доза препарата в 1-е сут терапии достигала 4–8 таблеток, а адекватная анальгезия (прекращение боли или снижение до слабой) получена у 77,4% пациентов с сильной исходной болью и у 82,9% с умеренной болью. Результаты улучшались при дальнейшей

терапии. К 7-м сут среди всей популяции пациентов боль полностью прекратилась у 72,4%, снизилась до слабой у 19,6%, т.е. суммарный хороший эффект составил 92%. У 4,6% сохранилась умеренная боль и у 0,5% — сильная боль. Наиболее резистентной оказалась вертеброгенная боль, нуждавшаяся в специальной терапии.

Оценка переносимости комбинированного препарата проводилась с учетом имевшихся у пациентов сопутствующих заболеваний, зарегистрированных у 38,5% из них, в том числе системы кровообращения (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, церебральная циркуляторная недостаточность) — 22,9%, пищеварения (язвенная болезнь, хронический панкреатит и др.) — 8,7%, дыхательной системы (астма, бронхит) — 2,1% и др. Побочные эффекты комбинированного анальгетика зарегистрированы у 6,6% пациентов; без каких-либо побочных эффектов — у 93,4% пациентов. Перечень побочных эффектов включал тошноту/рвоту (1,9/0,1%), преходящее головокружение — 1,5%, сонливость — 0,7%, сухость во рту — 0,5%, сердечно-сосудистые реакции (тахикардия, гипер-, гипотензия) — 0,3%, крапивница, зуд, потоотделение — 0,2%, диспепсия — 0,2%, запор — 0,1%, диарея — 0,1%, прочие неопасные побочные реакции — 1%. У 0,25% пациентов нежелательные побочные явления (тошнота/рвота, аллергия) послужили причиной отмены препарата.

Результаты проведенного анализа указывают на высокую эффективность комбинации трамадол 37,5 мг/парацетамол 325 мг при наиболее распространенных в обычной медицинской практике видах боли умеренной интенсивности и на вполне удовлетворительную переносимость препарата. Наличие такого средства в арсенале современной медицины расширяет возможности адекватной и безопасной терапии разных часто встречающихся видов боли. Компоненты комбинированного анальгетика не обладают известными побочными эффектами НПВП, нередко создающими ограничения или противопоказания к назначению последних [27].

Есть сведения и о применении препарата у онкологических больных с хронической болью умеренной интенсивности [11, 27]. В этих исследованиях получены хорошие результаты применения препарата при соматической и висцеральной боли умеренной интенсивности у больных с местно-распространенными и метастатическими опухолями разной локализации, ранее получавших терапию НПВП, трамадолом (до 300 мг/сут) или их сочетанием. Доза залдиара колебалась от 2 до 8 таблеток в сутки (в среднем $5,5 \pm 1,4$). После перехода на терапию комбинированным препаратом интенсивность боли снизилась в среднем с $1,3 \pm 0,7$ до $0,48 \pm 0,4$ балла по ШВО ($p < 0,05$), увеличилось число пациентов с полным прекращением или снижением боли до незначительной, не было не удовлетворенных обезболиванием пациентов. При этом, используя предшествующий опыт, некоторые пациенты дополнительно к препарату принимали НПВП или баралгин. Подобное сочетание особенно целесообразно в случае проявления побочных эффектов препарата в начале терапии (тошнота, сухость во рту, потливость), которые устранялись коррекцией дозы анальгетика и сочетанием его с одним из указанных дополнительных неопиоидных компонентов. Таким образом, трамадол/парацетамол можно рассматривать как целесообразное средство лечения хронической раковой боли умеренной интенсивности, что расширяет возможность выбора оптимальной для каждого пациента противоболевой терапии.

Для анестезиологии основной интерес представляют сведения об использовании препарата трамадол/парацетамол для лечения острой боли, связанной с медицинскими вмешательствами в амбулаторной хирургии, где наркотические анальгетики применять не принято. При исследовании эффективности и безопасности оральных форм анальгетиков при острой боли (от умеренной до сильной) классической моделью считают острую зубную боль при удалении 3-го моляра [87]. Автор обобщает результаты сравнительно-

го исследования, выполненного при этом виде боли у пяти групп пациентов, получавших: в первой группе — трамадол 75 мг/парацетамол 650 мг, во второй — трамадол 75 мг, в третьей — парацетамол 650 мг, в четвертой — ибупрофен 400 мг, в пятой — плацебо. Количественная оценка, выполненная через 8 ч с использованием шкал, показала аналогичное хорошее качество анальгезии и ее продолжительность (более 5 ч) в группах 1 и 4, т.е. при острой воспалительной боли установлена аналогичная эффективность комбинации трамадол/парацетамол и НПВП, традиционно используемого в подобных случаях, поэтому при противопоказаниях к НПВП в зубоврачебной практике адекватной заменой можно считать трамадол/парацетамол. Монотерапия трамადолом или парацетамолом в указанных дозах не создавала адекватного обезболивания, как и плацебо. Установлено наиболее быстрое наступление анальгезии в первой и третьей группах — 0,28 и 0,3 ч соответственно. Значительно позже обезболивание наступало в группах с ибупрофеном 0,57 ч и трамადолом-моно — 0,85 ч. Побочные эффекты комбинации трамадол/парацетамол (тошнота, рвота, сонливость) проявлялись у половины пациентов и были аналогичны таковым в группе с трамადолом-моно в той же дозе. Сделан вывод о быстро наступающем эффективном и длительном анальгетическом действии комбинированного препарата и о его безопасности у пациентов, перенесших экстракцию зуба.

Хорошие результаты при использовании комбинации трамадол/парацетамол в сравнительных рандомизированных исследованиях с монокомпонентами и ибупрофеном получены на аналогичной модели зубной боли и другими исследователями у нескольких тысяч пациентов [76].

Есть сведения и об использовании препарата в амбулаторной ортопедической, гинекологической, абдоминальной, в том числе видеоскопической хирургии. Обосновывается необходимость мультимодального подхода к обеспечению послеоперационной анальгезии при подоб-

ных вмешательствах [46]. Специальное контролируемое двойное слепое сравнительное исследование в амбулаторной хирургии кисти у 100 пациентов показало, что при послеоперационной монотерапии трамадолом 100 мг, или метамизолом 1 г или парацетамолом 1 г каждые 6 ч (т.е. в максимальной суточной дозе для каждого из этих препаратов) обезболивание было недостаточным при использовании трамадола в 23% случаев, метамизола — в 31% случаев и парацетамола — в 42% случаев, что потребовало дополнительного обезболивания декскетопрофеном 100 мг. По всему контингенту исследованных неадекватная аналгезия зарегистрирована у 40% пациентов [86].

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом и плацебоконтролируемом исследовании [91] оценена эффективность и переносимость препарата трамадол 37,5 мг/парацетамол 325 мг как средства послеоперационного обезболивания при ортопедических ($n = 153$) и абдоминальных ($n = 152$) операциях в сравнении с получавшими кодеин 30 мг/парацетамол 300 мг или плацебо (группы 98–100 человек в каждой). После первой послеоперационной дозы комбинированных анальгетиков (2 таблетки) или плацебо 2 таблетки дальнейший прием лекарства осуществлялся каждые 6 ч в дозе 1–2 таблетки в зависимости от интенсивности боли длительностью до 6 суток. Пациентам выполняли амбулаторные артроскопические вмешательства на коленном, плечевом суставах или грыжесечение при паховой и вентральной грыжах. Установлено, что комбинация трамадол/парацетамол по качеству послеоперационной аналгезии значительно превосходит плацебо и аналогична комбинации кодеин/парацетамол с несколько лучшим показателем хорошей аналгезии (68,8 против 61,5%). Побочные эффекты реже возникали при терапии трамадол/парацетамол, чем кодеин/парацетамол (тошнота 9,2 и 14,7%, запор 4,1 и 10,1% соответственно). Средние суточные дозы обоих препаратов были аналогичны: 4,4 и 4,3 таблетки. Побочные эффекты стали причиной прекращения терапии в основной группе у 8,2%

пациентов, в группе сравнения — у 10,1%, в группе плацебо — у 3%. К преимуществам комбинированного препарата трамадол/парацетамол перед кодеин/парацетамол авторы относят принадлежность его к ненаркотическим средствам и отсутствие опасных побочных свойств. В отличие от НПВП, этот препарат не имеет противопоказаний у пациентов с риском гастропатии, геморрагических и нефрологических осложнений.

Собственная практика использования препарата трамадол/парацетамол в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших неполостные онкологические операции средней травматичности (преимущественно радикальные мастэктомии) в условиях тотальной внутривенной ОА с СД [27], указывает на быстрое начало анальгетического действия ($25,5 \pm 5,2$ мин) после приема 2 таблеток (75 мг трамадола, 650 мг парацетамола) со средней продолжительностью $5,8 \pm 3,0$ ч. Интенсивность боли снижается с $2,3 \pm 1,6$ до $1,2 \pm 1,2$ балла по ШВО. В 70% случаев достигается отличная и хорошая аналгезия, в остальных случаях дополнительно требовалась 1 инъекция тримеперидина или 2 инъекции диклофенака. Следует отметить, что в 1-е сут после операции терапия залдиаром у половины пациентов сопровождалась побочными эффектами (тошнота/рвота — 30%, сонливость — 20%), которые со следующих суток прекращались. Тошнота и рвота в ранний посленаркозный период могли быть связаны не только с действием трамадола — опиоидного компонента препарата, но и с повышенной готовностью рвотных центров под влиянием средств ОА (противорвотная профилактика не проводилась). Со вторых суток после ортопедических и других неполостных операций среднего объема препарат часто применяется в хирургических отделениях с хорошим анальгетическим и минимальными побочными эффектами.

Трамадол/парацетамол, как и трамадол, подлежит предметно-количественному учету, что при правильной организации работы в учреждении не представляет пре-

пятствий для назначения этого комбинированного анальгетика на этапах инвазивной диагностики и лечения.

Литература

1. *Абузарова Г.Р.* Просидол в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
2. *Аврцкий М.Я., Ширяев В.С., Смольников П.В.* Морадол. — М.: Изд-во стандартов, 1990. — 86 с.
3. *Андреанова К.Ю.* Общая анестезия при пластических микрохирургических операциях у онкологических больных: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
4. *Бабаян Э.А., Гаевский А.В., Бардин Е.В.* Правовые аспекты оборота наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ и прекурсоров. — М.: МЦФЭР, 2000. — 318 с.
5. *Белоусов Ю.Б.* Заключительный отчет по исследованию «Фармако-эпидемиологическая экспертиза эффективности и безопасности применения препарата Залдиар (Grünental, GmbH) в терапии острого (не менее 7 дней) и хронического болевого синдрома различной этиологии». — М., 2005.
6. *Береснев В.А.* Пути оптимизации послеоперационного обезболивания в онкохирургии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
7. *Вальдман А.В., Бабаян Э.А., Звартау Э.Э.* Психо-фармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий. — М.: Медицина, 1988.
8. *Еременко А.А., Урбанов А.В., Аветисян М.И.* Применение трансдермальной терапевтической системы бупренорфина «Транстек» в ранние сроки после кардиохирургических операций // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 5. — С. 40–44.
9. *Звартау Э.Э.* Фармакология бупренорфина (бупранала) // Всерос. конф. «Производство и обращение наркотических лекарственных средств в России: Проблемы и перспективы»: Сб. докладов. — М., 2001. — С. 33–37.
10. *Исакова М.Е.* Адекватная терапия хронической боли фентанилом у онкологических больных // Сопроводительная терапия в онкологии. — 2007. — № 1–2. — С. 71–73.
11. *Исакова М.Е.* Новый перспективный анальгетик центрального действия «Залдиар» в онкологии // Рус. мед. журнал. — 2004. — Т. 12. — № 19. — С. 27–30.
12. *Исакова М.Е., Павлова З.В., Лактионов К.П.* Лечение болевого синдрома у онкологических больных. — М.: Медицина, 1994.
13. *Лебедева Р.Н., Николаева В.В.* Фармакотерапия острой боли. — М.: АИР-АРТ, 1998. — С. 76–113.
14. *Лихванцев В.В., Субботин В.В., Ситников А.В., Казаникова А.Н.* Анестезия на основе анальгезии // Вестник интенсивной терапии. — 2002. — № 4. — С. 69–72.
15. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Т. 1. — 8-е изд. — Харьков: Торсинг, 1998.

16. *Моисеева Л.М., Хлиенко Ж.Н., Куриленко В.М.* Фармакологическое изучение новой лекарственной формы просидола для буккального применения // Патофизиология и фармакология боли: Сб. науч. трудов. — М., 1993. — С. 142.
17. *Новиков Г.А., Вайсман М.А., Рудой С.В., Самойленко В.В.* Перспективы применения просидола для лечения хронической боли у онкологических больных // Новые лекарственные препараты. — 2006. — Вып. 7. — С. 16–25.
18. *Осипова Н.А.* Трамадол в лечении острых и хронических болевых синдромов // Рус. мед. журнал. — 2003. — Т. 11. — № 4. — С. 210–215.
19. *Осипова Н.А.* Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии. — Л.: Медицина, 1988.
20. *Осипова Н.А.* Проблема доступности опиоидных анальгетиков для пациентов России // Боль. — 2006. — Т. 1. — № 10. — С. 28–30.
21. *Осипова Н.А.* Проблема толерантности и зависимости при клиническом применении опиатов и опиоидов // Анестезиол. и реаниматол. — 1996. — № 4. — С. 17–21.
22. *Осипова Н.А.* Проблемы обезболивания в онкологической клинике // Анестезиол. и реаниматол. — 2001. — № 5. — С. 6–10.
23. *Осипова Н.А., Абузарова Г.Р.* Барьеры для опиоидной терапии в практике врача // Боль. — 2007. — Т. 1. — № 14. — С. 40–43.
24. *Осипова Н.А., Абузарова Г.Р.* Просидол — уникальный отечественный опиоидный анальгетик в универсальной неинвазивной лекарственной форме // Новые лекарственные препараты. — 2006. — Вып. 7. — С. 7–15.
25. *Осипова Н.А., Абузарова Г.Р.* Трансдермальная система фентанила: место в современной терапии хронических болевых синдромов // Боль. — 2004. — № 2. — С. 38–42.
26. *Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В.* Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли: Клинические рекомендации. — М., 2011. — 71 с.
27. *Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Сергеева И.Е.* Новые возможности лечения болевых синдромов. Комбинированный анальгетик Залдиар // Боль. — 2004. — № 4. — С. 53–58.
28. *Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М.* Хронический болевой синдром в онкологии. — М.: Медицина, 1998. — С. 111–112.
29. *Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. и др.* Трансдермальная терапевтическая система фентанила // Новые лекарственные препараты. — 2000. — Вып. 2. — С. 12–23.
30. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Донскова Ю.С. и др.* Новый отечественный опиоид бупранал (бупренорфин) в лечении послеоперационного болевого синдрома // Боль. — 2003. — № 1. — С. 51–55.
31. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Долгополова Т.В. и др.* Способ общего обезболивания: Патент на изобретение № 2016586 от 30.07.1994.
32. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Ластухин А.В. и др.* Трансдермальные формы фентанила (Дюрогезик) и бупренорфина (Транстек) в онкоанестезиологии // Онкохирургия. — 2008. — № 2. — С. 40–41.

33. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Новиков Г.А. и др.* Бупренорфин в онкологической клинике // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1992. — № 4. — С. 3–7.
34. *Петров Р.О.* Сравнительная оценка клинического применения опиоидных анальгетиков (бупренорфина, налбуфина и морфина) у больных в послеоперационном периоде: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
35. *Петрова В.В.* Синтетические анальгетики нового поколения как компонент общего обезболивания в онкохирургии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
36. *Пчелинцев М.В., Соловьев С.Л., Софронов А.Г., Звартау Э.Э.* Клинико-психологические исследования психотропного эффекта агонистов-антагонистов опиатных рецепторов. Фармакодинамика болеутоляющих средств в эксперименте и клинике. — Л., 1990. — С. 130.
37. *Пырегов А.В., Аляутдин Р.Н., Петров В.Е. и др.* Экспериментальные исследования анальгетической активности фентанила и неопиоидных средств: клонидина, испрадипина и ингибиторов протеаз // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2007. — № 2. — С. 60–63.
38. *Сергуенко С.И.* Индивидуальная вариабельность эффекта наркотических анальгетиков и ее значение в выборе метода анестезии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.
39. *Смит Й., Уайт П.* Тотальная внутривенная анестезия / Пер. с англ.; под ред. А.Ю. Лубнина, А.М. Цейтлина. — М.: Бином, 2006. — С. 65–72.
40. *Смольников П.В.* Боль. Выбор защиты: Фармакологический справочник. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 570 с.
41. *Штрибель Х.В.* Терапия хронической боли / Пер. с нем. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 58–65.
42. *Basbaum A., Bushnell M.C., Devor M.* Pain: Basic mechanisms // In: *Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus.* — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 3–10.
43. *Billingham R.E.S., McQuay M.J.* Pharmacokinetics of Nalbuphine // In: *Opioid Agonist/Antagonist Drugs in Clinical Practice.* — Excerpta Medica, 1983. — P. 115–122. — (Current Clinical Practice Series; 13.)
44. *Budd K., Shipton E.A.* Acute pain, the immune system and opioimmunosuppression // *Acute Pain.* — 2004. — Vol. 6. — P. 123–135.
45. *Buprenorphine — the unique opioid analgesic* / Eds. R. Budd, R.B. Raffa. — Stuttgart; N.Y.: Thieme, 2005. — 134 p.
46. *Chauvin M.* State of the art of pain treatment following ambulatory surgery // *Eur. J. Anaesth.* — 2003. — Vol. 20. — № 28. — P. 3–6.
47. *Christoph T., Kögel B., Schiene K. et al.* Broad analgesic profile of buprenorphine in rodent models of acute and chronic pain // *Eur. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 507. — P. 87–98.
48. *Core curriculum for professional education in pain* / Ed. J.E. Charlton. — 3rd ed. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 125–138.
49. *Cowan A., Friderichs E., Strassburger W., Raffa R.B.* Basic pharmacology of buprenorphine // In: *Buprenorphine — the unique opioid analgesic.* — Stuttgart; N.Y.: Thieme, 2005. — P. 3–21.
50. *Davids E., Gastpar M.* Buprenorphine in the treatment of opioid dependence // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2004. — Vol. 14. — № 3. — P. 209–216.

51. *D'Elia M., Patenaude J., Hamelin C. et al.* No determinial effect from chronic exposure to buprenorphine on corticosteroid-binding globulin and cortico-sensitive immune parameters // *Clinical. Immunol.* — 2003. — Vol. 109. — P. 179–187.
52. *Desmeules J., Rollason V., Piguet V., Dayer H.* Clinical pharmacology and rationale of analgesic combination // *Eur. J. Anaesth.* — 2003. — Vol. 20. — № 28. — P. 7–12.
53. *Dühmke R.M., Corublath D.D., Hollingshead J.R.* Tramadol for neuropathic pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — Vol. 2. — CD 003726.
54. *Edwards J.E., McQuay H.J., Moore R.A.* Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain // *J. Pain Symptom Manage.* — 2002. — Vol. 23. — P. 121–130.
55. *Forth W., Beyer A., Peter K.* The relief of pain / Ed. S. Bluhm. — München, 1993. — P. 14–15.
56. *Franchini S., Panerat A.E., Sacerdote P.* Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus pituitary adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment // *Brain Behav. Immun.* — 2007. — Vol. 21. — P. 767–774.
57. *Freye E.* Opioid agonists, antagonists and mixed narcotic analgesics — Berlin; Heidelberg; N.Y.; London; Paris; Tokyo: Springer Verlag, 1987. — 108 p.
58. *Gomez-Flores R., Weber R.* Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray // *Immunopharmacol.* — 2000. — Vol. 48. — P. 145–146.
59. *Gourlay G.K.* Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain // In: *Pain 2002 an Updated Review. Refresher Course Syllabus.* — Seattle: IASP Press, 2002. — P. 381–394.
60. *Griessinger N., Sittle N., Likar R.* Transdermal buprenorphine in clinical practice — a post-marketing surveillance study in 13179 patients // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1147–1156.
61. *Grond S., Sabolotzki A.* Clinical pharmacology of tramadol // *Clin. Pharmacokinet.* — 2004. — Vol. 43. — № 13. — P. 879–923.
62. *Guetti C., Angeletti C., Marinandeli F. et al.* Transdermal buprenorphine for central neuropathic pain: clinical report // *Pain Practice.* — 2011. — Vol. 11. — № 5. — P. 446–452.
63. *Handbook of Clinical Anesthesia* / Eds. P.G. Barash, B.F. Cullen, R.K. Stoelting. — 2nd ed. — Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993. — P. 168–169.
64. *Jovey R.D.* Managing acute pain in the opioid-dependent patient // In: *Proceedings of the 11th World Congress on Pain* / Eds. H. Flor, E. Kalso, J. Dostrovsky. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 469–479.
65. *Jovey R.D.* Pain and addiction: prevalence, neurobiology and definitios // In: *Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus.* — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 359–364.
66. *Jurna I.* Analgesia-schmerzbe-kämpfung // In: *Allgemeine und spezielle pharmacologie und toxicologie* / Eds. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel,

- K. Starke. — Mannheim; Leipzig; Wien; Zürich: BI Wissenschaftsverlag, 1992. — S. 200–224.
67. *Kalso E.* Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 197–203.
68. *Koppert W.* Opioid-induced hyperalgesia in human pain models // Pain Practic. — 2007. — Vol. 7. — № 1. — P. 6–7.
69. *Koppert W., Ihmsen H., Korber N. et al.* Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model // Pain. — 2005. — Vol. 118. — P. 15–22.
70. *Landau C., Carr W., Razzetti A. et al.* Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent non cancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study // Clinical Therapeutics. — Excerpta Medica, 2007. — Vol. 29. — № 10. — P. 2179–2193.
71. *Laugesen S., Enggaard T.P., Pedersen R.S. et al.* Paroxetine, a cytochrome P4502D6 inhibitor, diminishes the stereoselective o-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol // Clin. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 77. — P. 312–323.
72. *Li X., Angst M.S., Clark J.D.* Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain // Anesth. Analg. — 2001. — Vol. 93. — P. 204–209.
73. *Macintyre P.E.* Acute pain management in «non-standard» adult patients group // In: Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 267–276.
74. *Mao J.* Opioid-induced hyperalgesia // Pain: Clinical Updates. — IASP, 2008. — Vol. 16. — № 2. — P. 1–4.
75. *McClean K., Scott L.J.* Tramadol/Paracetamol // Drugs. — 2003. — Vol. 63. — № 11. — P. 1079–1086.
76. *Medve R.A., Wang Y., Karim R.* Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain // Anesth. Progr. — 2001. — Vol. 48. — P. 79–81.
77. *Millican W.S., Lacy J.R.* Tramadol/Acetaminophen combination tablets and Tramadol/Codein combination capsules for the treatment of chronic pain. A comparative trial // Clin. Ther. — 2001. — Vol. 23. — P. 1429–1445.
78. *Neri S., Bruno C.M., Malaguanera M. et al.* Randomized clinical trial to compare the effect of methadone and buprenorphine on the immune system in drug abusers // Psychopharmacology. — 2005. — Vol. 179. — P. 700–704.
79. *Nilsson Mjobo H., Rudin A., Rotbool Nielsen P., Werner M.U.* Postoperative pain prediction: a systematic review of preoperative experimental pain studies // Pain Practice. — 2009. — Vol. 9. — № 1. — P. 148.
80. *Osipova N.A., Abuzarova G.R.* Transdermal buprenorphine for the treatment of chronic pain syndrome in oncology patient // J. Appl. Therap. Research. — 2009. — Vol. 7. — № 2. — P. 65–72.
81. *Pergolizzi J., Aloisi A., Dahan A. et al.* Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile // Pain Practice. — 2010. — Vol. 10. — № 5. — P. 428–450.
82. *Petersen K.L., Schmelz M.* Human experimental pain models: virtues and limitations // In: Pain 2008 — an Updates Review. — 2008. — P. 77–88.
83. *Phero J.C., Berker D.* Rational use of analgesic combinations // Dent. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 46. — P. 691–705.

84. *Pügg M., Dursteller C.* Update in the pharmacology of opioids // *Euroanesthesia*. — 2005. — P. 207–215.
85. *Raffa R.B., Friderichs E., Reimann W. et al.* Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an «atypical» opioid analgesic // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1992. — Vol. 260. — P. 275–285.
86. *Rawal N., Allvin R., Amilon A. et al.* Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol and paracetamol // *Anesth. Analg.* — 2001. — Vol. 92. — P. 347–351.
87. *Schnitzer T.* The new analgesic combination tramadol/acetaminophen // *Eur. J. Anaesth.* — 2003. — Suppl. 28. — P. 13–18.
88. *Schug S.A.* Clinical pharmacology of analgesics // In: *Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus*. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 31–40.
89. *Schug S.A., Zech D., Dorr U.* Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines // *J. Pain Symptom Manage.* — 1990. — Vol. 5. — № 1. — P. 27–32.
90. *Scott L.J., Perry C.M.* Tramadol: a review of its use in perioperative pain // *Drugs*. — 2000. — Vol. 60. — № 1. — P. 139–176.
91. *Smith A.B., Ravikumar T.S., Kamin M. et al.* Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain // *Am. J. Surg.* — 2004. — Vol. 187. — № 4. — P. 521–527.
92. *South S.M., Smith M.T.* Analgesic tolerance to opioids // *Pain: Clinical Updates*. — IASP, 2001. — Vol. 9. — № 5. — P. 1–4.
93. *Transdermal fentanyl* // *Drugs. Adis Drug Evaluation*. — Reprinted from: *Drugs*. — 1997. — Vol. 53. — № 10. — P. 109–138.
94. *Trekova N., Bunatian A., Zolicheva N.* Tramadol hydrochloride in the management of postoperative shivering: a double-blind trial with placebo // In: *Abstracts 9th World congress on Pain*. Viena, Austria, Aug. 22–27, 1999. — Seattle: IASP Press, 1999. — P. 337.
95. *Tröster A., Singler B., Sittl R. et al.* Quantifizierung analgetischer und antihyperalgetischer effekte von Buprenorphin und Fentanyl am menschen // *Schmerz*. — 2004. — Bd. 18. — S. 72.
96. *Vallejo R., de Leon-Cassasola O., Benyamin R.* Opioid therapy and immunosuppression // *Am. J. Ther.* — 2004. — Vol. 11. — P. 354–365.
97. *Vinic H.R., Kissin J.* Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans // *Anaesth. Analg.* — 1998. — Vol. 86. — P. 307–311.
98. *Wang J., Barke R.A., Loh H.H., Roy S.* The immunosuppressive effects of chronic morphine treatment are partially dependent on corticosterone and mediated by the μ -opioid receptor // *J. Leicoc. Biol.* — 2002. — Vol. 71. — P. 782–790.
99. *Wang J., Barke R.A., Roy S.* Transcriptional and epigenetic regulation of interleukin-2 gene inactivated Tcells by morphine // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282. — P. 7164–7171.
100. *WHO Expert committee on drug dependence. Twenty-fifth report*. — Geneva: WHO, 1989. — 48 p. — (Technical report series; 775.)

ГЛАВА 6

ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ

Механизмы действия всех видов общих анестетиков до конца не ясны. Эти сведения постепенно пополняются. Применительно к общим анестетикам принята «гипотеза множественных мишеней», согласно которой каждому из них присущ свой спектр эффектов, обусловленных взаимодействием со многими конкретными молекулярно-биологическими мишенями. Различные анестетики по-разному влияют на основные мишени: липидные мембраны (так как имеют разный потенциал жирорастворимости), многочисленные мембранные протеиновые рецепторы и ионные каналы, на растворимые цитоплазматические протеины (в частности, важный сигнальный фермент — РКС, регулирующий освобождение нейротрансмиттеров и активность ионных каналов), а также на протеины митохондрий [26]. От характера взаимодействия общих анестетиков с этими субстратами зависят их основные и побочные свойства.

Общая анестезия характеризуется тремя основными обратимыми признаками: иммобилизация, амнезия, бессознательное состояние [8]. В более широком понимании анестезия должна включать также контроль боли (аналгезия), мышечную релаксацию, гипорефлексию, предотвра-

щение тошноты/рвоты и длительной послеоперационной когнитивной дисфункции [34].

При ингаляционной анестезии у нерелаксированных пациентов иммобилизация, достаточная для разреза кожи, развивается при МАК 1 у 50% популяции за счет угнетения моторного ответа на болевые стимулы, в то время как ноцицептивная нейротрансмиссия к спинальным структурам сохраняется [19]. Считают, что амнезия достигается уже при МАК 0,2–0,4. Для контроля уровня сознания используют мониторинг ЭЭГ, спектральной энтропии, биспектральный индекс, что не исключает эпизоды пробуждения во время анестезии, поскольку на эти показатели могут влиять другие факторы (степень мышечной релаксации, вид общего анестетика) [9]. Взаимоотношения между сознанием и памятью на фоне анестезии определяются действием анестетика на зоны ЦНС, участвующие в этих процессах (гиппокамп, амигдала, префронтальные участки сенсорной и моторной зон коры). Зоны ЦНС, генерирующие сознание, включают кору мозга, таламус и ретикулярную активирующую систему. Механизмы выключения сознания под влиянием общих анестетиков дискутируются теоретиками — сторонниками теорий «нейронспецифической» и «сигналспецифической» координации сознания [26]. В малых концентрациях (0,1–0,3 МАК) анестетики вызывают сенсорные нарушения и их фрагментацию, сонливость, нарушение памяти; в концентрациях 0,3–0,5 МАК реакция на словесные команды теряется у 50% пациентов с последующим выключением сознания. Отсутствие двигательной реакции на болевые стимулы может быть связано с иммобилизацией, а не с антиноцицептивным эффектом анестетика.

Спектр действия всех общих анестетиков — ингаляционных и внутривенных — простирается от нейропротекции до нейротоксичности. Основные эффекты (иммобилизация, амнезия, выключение сознания) быстро обратимы. Дополнительное и более продолжительное полезное нейропротективное действие ингаляционных и внутривенных

(барбитураты, пропофол) анестетиков описано в отношении ишемического и метаболического инсульта мозговой ткани *in vitro* и *in vivo* на экспериментальных моделях [24]. Механизмы этого пока неясны.

Персистирующие неблагоприятные последствия действия общих анестетиков на ЦНС идентифицированы недавно. Послеоперационные когнитивные дисфункции обнаруживаются примерно у 25% пациентов в течение 1-й нед. после анестезии и операции и у 10% в течение 3 мес. Следует, однако, учитывать многие дополнительные усугубляющие факторы: пожилой возраст, низкий уровень образования, предоперационную депрессию, неадекватное послеоперационное обезболивание, инфекцию, респираторные нарушения [23].

С учетом приведенных данных литературы и актуальности проблемы постнаркозных когнитивных дисфункций, частота которых, согласно клиническим данным разных авторов, колеблется от 10 до 70%, роль в развитии этих расстройств общих анестетиков среди других многочисленных факторов, включающих дефекты ведения анестезии, такие как эпизоды пробуждения во время операции, нуждается в дальнейшем уточнении [3].

По данным некоторых исследований, наиболее быстрым пробуждением и восстановлением когнитивных функций по сравнению с другими ингаляционными анестетиками характеризуется анестезия ксеноном [2, 13]. Считают, что ксенон не только не оставляет постнаркозных когнитивных нарушений, но и обладает выраженным детоксицирующим эффектом на молекулярном уровне [2]. Для проверки этой гипотезы необходимы фундаментальные исследования.

В этой главе не рассматривается кетамин, применение которого в качестве общего анестетика на современном уровне знаний следует считать нецелесообразным. Прежняя традиционная тактика использования кетамина в дозах 2 мг/кг и выше, приводящая к развитию так называемой диссоциативной анестезии (угнетение коры головного

мозга и выключение сознания в сочетании с активацией лимбических структур мозга и нежелательными сопутствующими явлениями в виде гипердинамической реакции кровообращения, психомоторного возбуждения, делирия), не может быть признана рациональной, поскольку коррекция этих побочных эффектов кетамина с помощью других фармакологических средств не всегда эффективна, и кетамин традиционно считают самым неблагоприятным общим анестетиком в плане постнаркозных когнитивных дисфункций. На современном этапе кетамин получает новую жизнь в анестезиологии и в лечении боли в связи с обнаруженными особыми свойствами, которые он проявляет в дозах, отличных от общеанестетических, а именно — от 4 до 40 раз ниже (вместо 2 мг/кг — 0,05–0,5 мг/кг в зависимости от показаний). В этих минидозах побочные эффекты кетамина, в том числе психические расстройства, не развиваются, а используются его специальные свойства: способность оптимизировать опиоидную аналгезию, снижать дозу опиоида, устранять и предотвращать центральную сенситизацию и гипералгезию, связанные с толерантностью к опиоидным анальгетикам при лечении острой и хронической боли. Теоретическое обоснование этих важных свойств кетамина в специальных дозах, механизм действия которых связан с блокадой NMDA-рецепторов, представлено в главе 7, а клиническая значимость кетамина в микродозах как компонента анестезиологической защиты отражена в клинических главах книги по данным собственного опыта использования этой тактики при системной анестезии/аналгезии в разных областях онкохирургии.

Для определения генотоксичности общих анестетиков, как и любых эндо- и экзогенных агентов, используют оценку в динамике возможных повреждений клеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Согласно некоторым исследованиям в эксперименте и клинике, ингаляционные анестетики (галотан, изофлуран, севофлуран) в той или иной степени обладают

генотоксическими и мутагенными свойствами, чаще переходящими [6]. Отечественными исследователями ранее были получены данные *in vitro* и *in vivo* у анестезиологов, работающих с фторотаном, о его мутагенном влиянии на хромосомный аппарат (абберация хромосом) [1].

Биохимические и биофизические характеристики ингаляционных и внутривенных анестетиков различаются, что определяется прежде всего величиной их молекул. Ингаляционные анестетики (галотан, изофлуран, севофлуран, десфлуран) отличаются малым размером молекул, и их концентрация в ткани мозга выше, чем внутривенных анестетиков (барбитураты, пропофол), молекулы которых крупнее. Есть сведения, что ингаляционные анестетики в мозге взаимодействуют с амилоидным β -пептидом (А β), активизируя процесс олигомеризации, сопровождающейся синаптотоксичностью. Процесс А β -олигомеризации с образованием токсичных олигомеров считают основным молекулярным механизмом нейрокогнитивной дисфункции, в частности болезни Альцгеймера [27]. Результатом серии исследований этих авторов является гипотеза о возможной роли ингаляционных анестетиков в развитии нейродегенеративных процессов и ускорении начала болезни Альцгеймера. В свете этих данных основными факторами, провоцирующими послеоперационную когнитивную дисфункцию, считают пожилой возраст, длительные или повторные хирургические вмешательства, травму головы, уже имеющиеся дегенеративные изменения ЦНС.

Для барбитуратов способность провоцировать олигомеризацию не установлена. Пропофол в обычных дозах также ею не обладает, но может вызывать ее проявления в высоких дозах, превышающих допустимые.

Важное преимущество пропофола — отсутствие генотоксичности, установленное в специальном исследовании динамики ДНК лимфоцитов и состояния перекисного окисления липидов у молодых пациентов без вредных привычек и какой-либо лекарственной терапии, перенесших малые плановые офтальмологические и ЛОР-операции

в условиях анестезии пропофолом по целевой концентрации в сочетании с фентанилом и рокуронием. Не выявлено изменений ДНК лимфоцитов и признаков окислительного стресса (уровень малонового диальдегида в крови не повышался) как во время, так и через 90 мин после анестезии и операции [12]. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению генотоксических свойств пропофола, в том числе у пациентов худшего физического статуса и при более травматичных и длительных операциях.

Об *анальгетических свойствах*, т.е. снижении перцепции боли, при ОА, сопровождающейся потерей сознания, амнезией и иммобилизацией, судить, по мнению некоторых исследователей, сложно, поскольку отсутствие поведенческих реакций на боль может быть связано как с исключением сознательного ощущения боли, так и с прямым торможением активности мотонейронов спинного мозга без одновременного торможения болевой трансмиссии [14, 29]. Считают, что присущие общим анестетикам основные эффекты опосредуются при участии разных невральных, молекулярных субстратов и медиаторов в зависимости от класса анестетиков и даже внутри представителей одного класса.

Для *закиси азота* установлен выраженный анальгетический/антиноцицептивный эффект при относительно слабом анестетическом/гипнотическом действии, что находит применение в клинике, например, при небольших оперативных вмешательствах и проведении общей анестезии в сочетании с другими агентами, доза которых при этом уменьшается. Механизмы анальгетического действия закиси азота полностью не выяснены, но считают, что они реализуются при участии опиоидных и спинальных адренергических рецепторов [28].

Закись азота пока остается одним из наиболее широко применяемых общих анестетиков. По данным электронного опроса 123 респондентов преимущественно из стран Европы, 64,3% из них применяют этот газовый анестетик в своей повседневной практике, в том числе 29% — во всех

без исключения случаях ОА. Использование закиси азота достигает 95% в практике британских анестезиологов. В последние годы в Европе наметилась тенденция к ограничению применения закиси азота в связи с данными о ее ингибирующем влиянии на синтез метионина, необходимого для синтеза ДНК, РНК, миелина, катехоламинов. С дисфункцией биосинтеза этих важных субстанций связывают возможное тератогенное, нейродегенеративное, гематотоксическое и иммунодепрессивное действие закиси азота [16, 22]. Указанные исследования продолжаются.

В противоположность анальгетическим свойствам закиси азота получены данные о гипералгетическом действии *современных ингаляционных анестетиков*. В то время как при длительной ингаляции в больших дозах они приводят к снижению нейротрансмиссии и ответов на боль в условиях болевой стимуляции, в субанестетических концентрациях они способствуют повышению болевой чувствительности и болевых реакций. Повышение под их влиянием чувствительности ноцицепторов и развитие периферической гипералгезии связывают с их активирующим действием на РКС и изменением нейронального ответа на болевые стимулы [31]. На примере севофлурана в эксперименте было подтверждено, что возбуждающая нейрональная активность заднего рога спинного мозга не снижается при концентрациях анестетика 0,5 и 1,5%, но достоверно снижается при концентрации 2,5%. Дополнительно установлено одновременное достоверное снижение ингибирующей (тормозной) нейрональной активности при действии всех указанных концентраций севофлурана [30]. В связи с приведенными сведениями есть основания считать, что ингаляционные анестетики могут способствовать повышению интенсивности послеоперационной боли, особенно при сочетании их с фентанилом и его аналогами, учитывая доказанный в отношении последних факт постнаркозной опиоидной толерантности и гипералгезии.

Современный внутривенный анестетик пропофол, согласно общепринятому мнению, не обладает прямым антиноцицептивным действием и не проявляет гипералгетических свойств. В то же время в эксперименте получены данные о достоверном тормозящем действии пропофола на уровне ноцицептивных нейронов ядер таламуса, активируемых при остром коронарном синдроме (коронарной окклюзии). Анальгетическое действие пропофола развивалось непосредственно после внутривенной инъекции, достигало максимума через 5–7 мин, было дозозависимым и обратимым. Сделано заключение об антиноцицептивном действии пропофола при висцеральной кардиальной боли [36].

В сравнительном исследовании у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию, установлена более высокая интенсивность послеоперационной боли и бóльшая потребность в морфине после анестезии изофлураном, чем пропофолом [23]. В другом исследовании у пациентов, перенесших амбулаторные операции, боль также была менее выражена после анестезии пропофолом, чем севофлураном, при аналогичной потребности в морфине [33].

Анальгетические свойства пропофола обсуждаются и уточняются [21]. По результатам экспериментальных исследований у добровольцев установлено, что пропофол в субгипнотических дозах повышает ПБ при стимуляции лазером и снижает амплитуду болевых вызванных потенциалов, хотя этот эффект непродолжителен (5 мин после инъекции) [7]. В другом исследовании у здоровых добровольцев получено снижение под влиянием инфузии пропофола по целевой концентрации 2 мкг/мл боли, гипералгезии и аллодинии, вызванных предварительной внутрикожной электрической стимуляцией в сравнении с контролем, однако после прекращения инфузии пропофола его анальгетический и антигипералгетический эффект прекращался, и отличий между основной и контрольной группами уже не было [10].

Особый интерес представляет рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное

исследование, выполненное у здоровых добровольцев с предварительно индуцированной электростимуляцией острой спонтанной болью с зонами гипералгезии [32]. Установлено, что изолированная инфузия пропофола 1,5 мкг/мл приводила к достоверному снижению интенсивности вызванной боли по сравнению с контролем (инфузия NaCl 0,9%); аналгезия частично сохранялась спустя 90 мин после прекращения инфузии пропофола, без признаков гипералгезии. Инфузия комбинации пропофола и ремифентанила (0,025 или 0,05 мкг/кг/мин) вызывала выраженный аддитивный анальгетический эффект, но с последующим постепенным восстановлением исходного уровня боли и площади гипералгезии в течение 60 мин после прекращения инфузии. Сделан вывод, что пропофол при сочетании с ремифентанилом отсрочивает и уменьшает индуцируемые ремифентанилом проноцицептивный эффект и гипералгезию по сравнению с моноинфузией ремифентанила, по завершении которой гипералгезия развивается сразу.

По данным ряда экспериментальных и клинических исследований, общие анестетики способны оказывать *органопротективное действие* при действии экстремальных факторов: острая аноксия, ишемия/реперфузия. В литературе обсуждаются защитные свойства ингаляционных (преимущественно севофлурана) и внутривенных (пропофол) анестетиков в кардиохирургии и при некардиальных вмешательствах с экспозицией анестетика перед началом ишемии органа (прекондиционирование) или после реперфузии (посткондиционирование) [3, 4, 18, 20, 25, 35].

Результаты этих и многих других исследований неоднозначны применительно к клинике. В то время как в более «чистых» по условиям проведения экспериментальных исследованиях получены данные в пользу кардиопротективного действия севофлурана и пропофола при реоксигенации миокарда (снижение апоптоза кардиомиоцитов и инфаркта миокарда), данные клинических исследований противоречивы: от отсутствия существенно-

го органопротекторного действия общих анестетиков до значительно выраженных прекондиционирующих свойств севофлурана, а также пропофола (включая посткондиционирующие) при ишемии/реперфузии сердца. В качестве критериев оценки, кроме клинических, используют динамику уровней тропонина, маркеров системной воспалительной реакции и свободнорадикального перекисного окисления липидов в сопоставлении с исходами (частота инфаркта, летальность).

Это научное направление по уточнению защитных свойств разных общих анестетиков имеет важное значение для перспективной разработки наиболее безопасных технологий ОА. Неоднородность сведений об органопротективных свойствах разных общих анестетиков в клинике объясняется отсутствием единых общих подходов (протоколов) к проведению исследований их пре- и посткондиционирующих эффектов. Не учитывается многообразие факторов, влияющих на конечный результат (исходное состояние миокарда, другие периоперационные кардиопротективные мероприятия, режимы проведения ингаляционной или внутривенной анестезии, течение и осложнения анестезии и операции и многое другое), т.е. нет стандартизации, четкой рандомизации групп исследования с критериями включения/исключения и т.д. В связи с этим на данном этапе вряд ли можно с достоверностью судить о наличии у общих анестетиков клинически значимых органопротективных свойств. Но есть стимул для дальнейших исследований с учетом издержек уже накопленного опыта, хотя присутствуют и сомнения в их целесообразности [17].

Таким образом, общие анестетики являются необходимым компонентом АЗ в хирургии, обеспечивая выключение сознания и памяти во время хирургической операции и последующих воспоминаний о ней. Не будучи истинными антиноцицептивными средствами, общие анестетики, как и гипнотики, оказывают преимущественно неспецифическое анальгетическое действие, предотвращая или

устраняя сознательное ощущение боли и связанные с ним эмоциональные переживания. Вместе с тем некоторым анестетикам присущ умеренный анальгетический эффект (закись азота), а также способность уменьшать или предотвращать гипералгезию, индуцируемую болевыми раздражителями и опиоидными анальгетиками (пропофол). Последнее особенно важно на этапе выведения пациента из анестезии, который может сопровождаться внезапным восстановлением и резким обострением боли (гипералгезией), как это происходит при прекращении эффекта ингаляционного анестетика и опиоидного анальгетика по окончании операции.

Эти особенности общих анестетиков требуют использования дополнительных агентов антиноцицептивного действия и оптимизации режимов анестезии для достижения оптимального результата. Такие исследования продолжаются в эксперименте и в клинике. Собственные подходы к оптимизации методов системной анестезии и аналгезии на мультимодальной основе представлены в клинических главах.

Литература

1. Бунятян А.А., Трекова Н.А., Журков В.С., Шмырин М.М. К вопросу о мутагенном действии ингаляционных анестетиков // Анестезиол. и реаниматол. — 1977. — № 4. — С. 21–24.
2. Буров Н.Е. Представление о механизмах анестезиологических и лечебных свойств ксенона // Анестезиол. и реаниматол. — 2011. — № 2. — С. 58–62.
3. Лихванцев В.В., Басов В.Е., Большедворов Р.В., Сунгуров В.А. Ингаляционная анестезия — взгляд на проблему // Анестезиол. и реаниматол. — 2010. — № 3. — С. 57–59.
4. Лихванцев В.В., Куликов В.А., Большедворов Р.В. и др. Возможные причины и пути профилактики коротких послеоперационных психических нарушений при регионарной и общей анестезии // Анестезиол. и реаниматол. — 2008. — № 6. — С. 71–74.
5. Мизиков В.М., Бунятян А.А. Севофлуран: свойства, применение, перспективы // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 5. — С. 91–94.
6. Allea R., Tomasetti M., Solenghi M.D. Lymphocyte DNA damage precedes DNA repair or cell death after orthopaedic surgery under general anaesthesia // Mutagenesis. — 2003. — Vol. 18. — P. 423–428.

7. *Anker-Moller E., Spangenberg N., Arendt-Nielsen L. et al.* Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain // *Br. J. Anaesth.* — 1991. — Vol. 66. — P. 185–188.
8. *Antognini J.F., Carsters E.* In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — Vol. 89. — P. 156–166.
9. *Avidan M.S., Lhang L., Burnside B.A.* Anesthesia awareness and the bispectral index // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1097–1098.
10. *Bandschapp O., Filitz J., Ihmsen H.* Analgesic and antihyperalgesic properties in a human pain model // *Anesthesiology.* — 2010. — Vol. 113. — P. 421–428.
11. *Bein B.* Clinical application of the cardioprotective effects of volatile anaesthetics. PRO: get an extra benefit from a proven anaesthetics free of charge // *Eur. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 28. — № 8. — P. 620–622.
12. *Braz M.G., Magalhaes M.R., Salvatori D.M. et al.* Evaluation of DNA damage and lipoperoxidation of propofol in patients undergoing elective surgery // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 26. — № 8. — P. 654–660.
13. *Bronco A., Ingelmo P.M., Aprighiano M. et al.* Xenon anaesthesia produces better early postoperative cognitive recovery than sevoflurane anaesthesia // *Eur. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 27. — № 10. — P. 912–916.
14. *Carsters E.* Analgesic and immobilizing effects of general anaesthetics // *Pain Practice. Book of Abstracts 3rd World Congress World Institute of Pain.* Barcelona, Spain, Sept. 2004. — P. 46.
15. *Cheng S.S., Yeh J., Food P.* Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane // *Anesth. Analg.* — 2008. — Vol. 106. — P. 264–269.
16. *Chikungwa M.* Current nitrous oxide use in general anaesthesia: an electronic survey // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 26. — № 12. — P. 1088–1090.
17. *De Hert S.G.* Is anaesthetic cardioprotection clinically relevant? Another futile search for a magic bullet? // *Eur. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 28. — № 9. — P. 613–615.
18. *De Hert S., Preckel B., Hollmann M., Schlack W.* Drugs mediating myocardial protection // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 26. — № 12. — P. 985–995.
19. *Eger E.I., Tang M., Liao M. et al.* Is a new paradigm needed to explain how inhaled anaesthetics produce immobility? // *Anesth. Analg.* — 2008. — Vol. 107. — P. 832–848.
20. *Erturk B., Cekic B., Geze S. et al.* Comparison of the effect of propofol and N-acetylcysteine in preventing ischemia-reperfusion injury // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 26. — № 4. — P. 279–284.
21. *Fassoulaki A.* Is propofol an analgesic? // *Eur. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 28. — № 7. — P. 481–48
22. *Fleishmann E., Lehnhardt R., Kurz A.* Nitrous oxide and risk of surgical wound infection: a randomised trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1101–1107.
23. *Fong H.K., Sands L.P., Leung J.M.* The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review // *Anesth. Analg.* — 2006. — Vol. 102. — P. 1255–1266.
24. *Fukuda S., Warner D.S.* Cerebral protection // *Br. J. Anaesth.* — 2007. — Vol. 99. — P. 10–17.

25. *Li H., Tan J., Zou Z. et al.* Propofol post-conditioning protects against cardiomyocyte apoptosis in hypoxia/reoxygenation injury // *Eur. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 28. — № 7. — P. 525–534.
26. *Lugli A.K., Yost C.S., Kindler C.H.* Anaesthetic mechanisms: update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 26. — P. 807–820.
27. *Mandal P.K., Fodale V.* Smaller molecular-sized anaesthetic oligomerize A β peptide simulating Alzheimer's disease: a relevant issue // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 26. — № 10. — P. 805–806.
28. *Maze M.* Analgesia in general anaesthesia // *Pain Practice. Book of Abstracts 3rd World Congress Word Institute of Pain. Barcelona, Spain, Sept. 2004.* — P. 44.
29. *Maze M.* Rational use of nitrous oxide // *Pain Practice. Book of Abstracts 3rd World Congress Word Institute of Pain. Barcelona, Spain, Sept. 2004.* — P. 47.
30. *Nagasaka H., Asami T., Hoshijima H. et al.* The effect of sevoflurane on wide dynamic range neuronal activity in the dorsal horn of spinal cord-transected cats // *Pain. 2nd International Forum on Pain Medicine. Guadalajara, Mexico, May 25–28, 2006.* — P. 101.
31. *Schumacher M.A.* Hyperalgesia — producing effects of general anaesthetics // *Pain Practice. Book of Abstracts 3rd World Congress Word Institute of Pain. Barcelona, Spain, Sept. 2004* — P. 45.
32. *Singler B., Tröster A., Schüttler J., Koppert W.* Effects of propofol on remifentanyl-induced analgesia and post-infusion hyperalgesia in humans // *Eur. J. Anaesth.* — 2005. — Vol. 22. — № 34. — P. 186–187.
33. *Tan T., Bhinder R., Carey M., Briggs L.* Day-surgery patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those with sevoflurane // *Anesth. Analg.* — 2010. — Vol. 111. — P. 83–85.
34. *Urban B.W., Bleckwenn M.* Concepts and correlations relevant to general anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — Vol. 89. — P. 3–16.
35. *Van Rompaey N., Barvais L.* Clinical application of the cardioprotective effects of volatile anaesthetics. CON: TIVA or not TIVA to anaesthetise a cardiac patient? // *Eur. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 28. — № 8. — P. 623–627.
36. *Wang J.P., Guo Z.* Propofol suppresses activation of the nociception specific neuron in the parafascicular nucleus of the thalamus evoked by coronary artery occlusion in rats // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 26. — P. 60–65.

ГЛАВА 7

СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ ЦЕНТРАЛЬНУЮ СЕНСИТИЗАЦИЮ И ГИПЕРАЛГЕЗИЮ

7.1. Антагонисты NMDA-рецепторов

Основным представителем фармакологических агентов этой группы является кетамин.

Кетамин ведет свою историю с начала 1960-х годов, когда был синтезирован и впервые применен в клинике в качестве общего анестетика. Кетамин — производное фенциклидина, близкое по химической структуре к галлюциногенам типа лизергиновой кислоты (ЛСД/LSD). Он представляет собой рацемическую смесь двух оптических изомеров. Изомер S(+), в отличие от изомера R(-), имеет большее сродство к NMDA-рецепторам, бóльшую анальгетическую потенцию и меньшие психомиметические эффекты [12]. В России зарегистрирован и используется рацемический кетамин. Препарат обладает большой терапевтической широтой, что было установлено в хронических опытах на животных и при использовании больших его доз (до 50 мг/кг) у людей. Доза кетамина, вызывающая апноэ, в 8 раз, а остановку сердца — в 12 раз выше анестетической, поэтому его рекомендуют как наиболее безопасное средство обезболивания при оказании первой помощи в неотложной медицине, в том числе при транс-

портировке травмированных, так как кетамин сохраняет симпатические рефлексy, стабилизирует АД при большой потере крови, не угнетает дыхание, что не потеряло актуальности и на современном этапе [19].

После введения в организм действие кетамина проявляется быстро: через 1,5–2 мин после внутривенного и через 3–5 мин после внутримышечного введения. Клиническая и электроэнцефалографическая картина кетаминовой анестезии при использовании анестетической дозы 2 мг/кг внутривенно подробно описана нами ранее [9]. Присущие кетамину нежелательные симптомы психомоторной и вегетативной гиперактивности, в том числе в постнаркозном периоде, побудили в дальнейшем к оптимизации методики клинического использования кетамина.

Кетамин метаболизируется в печени путем деметилирования и окисления с образованием четырех метаболитов, два из которых обладают каталептогенными свойствами. Основная часть продуктов распада выделяется с мочой в течение 2 ч, а незначительное количество сохраняется в организме в течение нескольких дней. Дозу кетамина не требуется снижать при умеренной дисфункции печени и почек.

Более 40 лет со времени первого клинического применения в 1965 г. кетамин использовался в анестезиологии, благодаря его выраженным анальгетическим свойствам и большой терапевтической широте, несмотря на наличие у него широкого спектра нежелательных побочных эффектов в анестетических дозах: повышение мышечного тонуса с каталептоидными или судорожными проявлениями, активация сердечно-сосудистой деятельности (гипертензия, тахикардия, тахиаритмия), гиперсаливация, психотические реакции при выходе из анестезии (делирий, галлюцинации красочного или устрашающего характера).

Кетамин ранее использовался как общий анестетик в дозах 2 мг/кг и более внутривенно и до 8 мг/кг внутримышечно. В 1960–1970-х годах проводились интенсивные нейрофизиологические экспериментальные и клиниче-

ские исследования, направленные на выяснение механизма его центрального действия, предлагались различные концепции. Концепция так называемой диссоциативной анестезии (угнетение таламо-кортикальных структур, приводящее к развитию анестезии, при одновременном возбуждении лимбической системы, ответственной за многочисленные побочные эффекты кетамина), предложенная G. Corssen, E.F. Domio (1966), уступила место концепции единого активирующего действия анестетических доз кетамина на ЦНС, приводящего к развитию судорожной электрической активности в лимбических структурах, таламусе, коре мозга и к вторичной дезорганизации реакции на все внешние раздражители, включая болевые [11]. Наряду с этими теоретическими электрофизиологическими исследованиями продолжалось клиническое применение этого специфического внутривенного анестетика. Препарат нашел довольно широкое применение в ожоговой, гериатрической, детской, стоматологической и других областях хирургии, а его нежелательные свойства, связанные с активирующим действием на лимбические структуры головного мозга, научились нивелировать с помощью бензодиазепиновых транквилизаторов, препаратов НЛА, разных внутривенных и ингаляционных анестетиков, что и мы первоначально использовали в своей практике [9].

В начале 1980-х годов нами были получены данные, указывающие на более привлекательные свойства кетамина при использовании его в малых дозах, в несколько раз ниже общеанестетических. Как было изложено в п. 5.3.1 «Фентанил» (см. главу 5), кетамин в субанестетической дозе значительно повышал анальгетический эффект фентанила и не вызывал при этом никаких побочных эффектов. В дальнейшем совместном исследовании в рамках диссертационной работы Т.В. Долгополовой [5] были уточнены анальгетические свойства субанестетической дозы кетамина 0,5 мг/кг в чистом виде и при сочетании с фентанилом. Методом сенсометрии установлено, что внутривенное введение кетамина 0,5 мг/кг у пациентов

перед началом общей анестезии приводило к повышению ПБ в ответ на электрокожный раздражитель в среднем до 351% с высокой степенью достоверности по сравнению с фоном ($p < 0,001$). При этом у 14,3% исследованных с наименее выраженным анальгетическим эффектом указанной дозы кетамина (прирост ПБ в среднем 101,8%) последующая минимальная доза фентанила (0,0025 мг/кг) повышала ПБ до 425%. Таким образом, в отношении кетамина, как и фентанила, выявлена значительная вариабельность анальгетического эффекта стандартной дозы у разных людей, но главное, что оба препарата в исследованных дозах существенно улучшают анальгетическое действие друг друга. Это является важным аргументом в пользу применения кетамина в малых дозах для повышения надежности общей анестезии на основе фентанила и легло в основу разработки поликомпонентной общей анестезии [9].

В последние годы отмечается всплеск интереса к кетамину в связи с новыми теоретическими изысканиями в области его нейрофармакологии, дающими основание для новых подходов к клиническому применению этого своеобразного препарата в разных областях медицины.

Кетамин связывается прямо или опосредованно с многими рецепторами в периферической и центральной нервной системе (никотиновые, мускариновые, опиоидные, ГАМК), регулирует функции каналов калия и натрия, ингибирует обратный захват серотонина и дофамина [19], но применительно к болевым ситуациям главное его свойство — блокирующее действие на NMDA-рецепторные каналы, активируемые возбуждающим нейротрансмиттером глутаматом. Глутаматергическая активация нейронов и усиление синаптической трансмиссии заднего рога спинного мозга лежит в основе формирования центральной сенситизации и гипералгезии в условиях болевой импульсации от периферических рецепторов в травмированных тканях, а также опосредует развитие опиоидной толерантности.

Следует разграничивать понятия «боль» и «гипералгезия» (в том числе опиоидиндуцированная). В то время как разные анальгетические средства предназначены для устранения боли путем торможения ноцицепции на том или ином ее уровне (периферическом, сегментарном, надсегментарном, корковом), для предотвращения и устранения сенситизации и гипералгезии необходимы специальные средства, действие которых направлено на другие нейротрансмиттерные механизмы.

Кетамин в настоящее время считают основным средством предотвращения центральной сенситизации, гипералгезии и опиоидной толерантности, благодаря его экспериментально доказанному антагонизму в отношении NMDA-рецепторов, что подтверждают клинические наблюдения по успешному использованию кетамина для оптимизации опиоидной аналгезии при разных видах боли, в том числе послеоперационной [20, 26, 27].

Исследования, выполненные у добровольцев [20], показали, что кетамин в минидозах (0,05–0,2 мг/кг/ч) предотвращает индуцированную ремифентанилом гипералгезию, развивающуюся в контрольной группе при использовании одного ремифentanila без кетамина. Кетамин при этом не предотвращал развитие острого синдрома отмены опиоида, что достигалось при дополнительном использовании α_2 -адреноагониста клонидина.

Установлена способность кетамина уменьшать толерантность к опиоидной аналгезии также при длительной терапии, что послужило основанием для внесения кетамина ВОЗ в эссенциональный перечень фармакологических средств для лечения рефрактерной хронической боли.

Положительный опыт периоперационного использования кетамина в разных областях хирургии продолжает накапливаться. Исследуются разные методические варианты его интра- и послеоперационного применения, предпочтение отдают внутривенной инфузии малых доз — 0,1–0,2 мг/кг — в дополнение к опиоиду, что, по данным разных авторов, позволяет снизить интенсивность боли

в течение 48 ч после операции на 1–10 баллов по ВАШ, а потребность в опиоиде — в среднем на 30% [19].

В свете влияния кетамина на опиоидную толерантность представляют интерес результаты сравнительного исследования по использованию кетамина в сочетании с КПА морфином для лечения сильной послеоперационной боли у двух групп пациентов: получавших и не получавших сильные опиоиды перед операцией [23]. В исследование включали только пациентов с сильной послеоперационной болью (> 6 –10 пунктов по ВАШ), не устранимой при использовании КПА морфином в сочетании с терапией НПВП и парацетамолом в первые 24 ч после операции. Установлено, что дополнительное подключение кетамина к морфину в соотношении 2,5:1 при КПА улучшило качество анальгезии в обеих группах, с аналогичным уменьшением потребности в морфине. Это подтверждает данные других исследований об эффективности кетамина у больных, толерантных к опиоидам.

Побочные эффекты при системном введении малых доз кетамина отсутствуют или незначительны. Седация не выражена. Согласно приводимым данным метаанализа, не более чем у 10% пациентов могут возникать центральные побочные эффекты в виде зрительных искажений, ощущений «вне своего тела», ночных снов с нарушенным восприятием, которые прекращаются при снижении дозы кетамина или введении бензодиазепинового транквилизатора [19].

Возможность развития толерантности и зависимости от кетамина исследована недостаточно. В ряде стран на кетамин как средство с возможным абוזусным потенциалом распространяются определенные ограничения. В России кетамин числится в Списке II наркотических средств и психотропных веществ. Выпускается в растворе для в/в и в/м введения 50 мг/мл: ампулы 2 и 5 мл, флаконы 10 мл.

Результаты использования кетамина в составе методов интраоперационной анестезии и послеоперационной анальгезии излагаются в клинических главах книги.

7.2. Агонисты адренергических α_2 -рецепторов

Фармакологические агенты этой группы представляют интерес для анестезиологии прежде всего в связи с рассмотренными выше особенностями антиноцицептивного действия опиоидных анальгетиков и их определенными недостатками. Среди них — недостаточное торможение опиоидами ноцицептивных гемодинамических реакций, толерантность, зависимость, опиоидиндуцируемая гипералгезия.

Известно, что достижение гемодинамической стабильности во время и после анестезии и операции представляет одну из наиболее актуальных и сложных проблем. Реакции кровообращения, связанные с болью, регулируются не через опиатную эндогенную систему, а через адренергическую систему, контролирующую состояние кровообращения в нормальных и патологических ситуациях [28]. Адренергическим механизмам принадлежит также важная роль в адаптации организма к стрессу, поддержании нормального физического и психологического тонуса.

Не вторгаясь в историю изучения эндогенных механизмов адренергической регуляции физиологических процессов, на современном этапе следует различать два основных типа адренорецепторов в зависимости от их чувствительности к фармакологическим агонистам: α_1 - и α_2 -рецепторы. Адренергические α_1 -рецепторы чувствительны к вазопресорю мезатону, α_2 -рецепторы активируются антигипертензивными средствами типа клонидина [7, 15, 18].

Катехоламины (адреналин, норадреналин) не обладают селективным действием на рецепторы. Эндогенный норадреналин активирует преимущественно «синаптические» α_1 -рецепторы, а циркулирующие в крови катехоламины взаимодействуют с α_2 -адренорецепторами — как синаптическими, так и расположенными в органах и тканях, в том числе в тромбоцитах, почках, поджелудочной желе-

зе, т.е. оба типа адренорецепторов участвуют в регуляции разных функций организма.

Главное значение в регуляции боли и связанных с ней реакций организма принадлежит α_2 -адренорецепторам, поэтому их следует рассматривать как одну из мишеней для фармакологического контроля боли. Адренореактивная система α_2 -рецепторов представлена в центральных структурах головного (преимущественно в стволе) и спинного мозга, фармакологическая активация этих зон приводит в нисходящем порядке к высвобождению катехоламинов в спинном мозге и снижению его болевой реактивности. Это было установлено в результате исследований зарубежных и российских ученых в 1980–1990-х годах и послужило основанием для разработки методов спинального использования α_2 -адреноагонистов для лечения тяжелых ХБС преимущественно онкологического генеза, в том числе резистентных к морфину [25].

Признана важная роль центральных адренергических структур в регуляции боли путем нисходящего торможения ноцицептивных нейронов спинного мозга, а также их взаимосвязь с другими антиноцицептивными системами организма, прежде всего опиоидергической [7, 24, 27].

Российским клиническим фармакологам [7] принадлежит заслуга детального экспериментального исследования адренопозитивных средств и участия в их внедрении в клинику для оптимизации разных методов анестезии и аналгезии, в том числе в сотрудничестве с нашим коллективом.

К типичным представителям агонистов α_2 -адренорецепторов принадлежит препарат клонидин (клофелин), известный в медицине как антигипертензивное средство. Его способность устранять гипердинамическую реакцию кровообращения при системном введении начали использовать и в анестезиологии [18]. Наряду с оптимизацией гемодинамики клонидин, по данным этих исследований, способствовал уменьшению потребности в опиоидном анальгетике, т.е. повышал эффективность опиоидной аналгезии.

Клонидин (дихлорфениламина имидазолина гидрохлорид) имеет в химической структуре элементы сходства как с адреномиметическими, так и с адреноблокирующими средствами. Может оказывать кратковременный прессорный эффект за счет стимуляции периферических α_1 -рецепторов, но главные его эффекты реализуются при проникновении через гематоэнцефалический барьер за счет стимуляции центральных α_2 -адренорецепторов, приводящей к снижению высвобождения норадреналина из нервных окончаний и уменьшению симпатической импульсации из ЦНС [8]. Результатом этого центрального симпатолитического действия клонидина являются разные его эффекты, используемые в клинике.

Действие клонидина на сосудистый тонус двухфазное: кратковременный прессорный с последующим устойчивым (6–8 ч) гипотензивным. Понижает также внутриглазное давление [8].

Считают, что в малых дозах клонидин проявляет гипотензивное действие и уменьшает ЧСС за счет снижения центрального симпатического тонуса, а в больших дозах может способствовать вазоконстрикции и повышению АД ввиду периферического адренергического эффекта [15].

Клонидин вызывает выраженное психотропное (седативное) действие, которое усиливается при сочетании с транквилизаторами, нейролептиками, опиатами и алкоголем. Для клонидина установлен также антихолинергический эффект (уменьшение выделения ацетилхолина, торможение М-холинорецепторов и ацетилхолинэстеразы), что клинически проявляется сухостью во рту [7].

Важное для клиники свойство клонидина — его терапевтическое действие при синдроме отмены опиатов, подтвержденное как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [7]. Клонидин уменьшает гипертензию и другие соматические и психологические проявления абстиненции за счет его корригирующего действия на повышенный оборот норадреналина при отмене опиатов;

он устраняет гипералгезию, вызванную введением налоксона животным, зависимым от морфина.

Исследования российских ученых показали отсутствие у клонидина наркотического потенциала и неопиатную природу его анальгетического действия, реализуемого через центральные адренергические механизмы [7]. На разных моделях экспериментальных животных установлена аналогичная выраженность анальгезии при системном введении морфина 1–5 мг/кг и клонидина 0,1–0,5 мг/кг. При этом гемодинамические сдвиги при боли на фоне морфина не изменяются или увеличиваются, а на фоне клонидина уменьшаются. Толерантность к болеутоляющему действию морфина у животных развивается раньше (3–5-е сут), чем у клонидина (13–15-е сут), причем анальгетический эффект клонидина сохраняется и при толерантности к морфину. Эти важные экспериментальные данные легли в основу предложенной фармакологами концепции об адренергической регуляции болевой чувствительности и кровообращения при боли, которая наметила новые направления клинического применения адренергических средств, в том числе в анестезиологии и в лечении болевых синдромов.

Эта концепция была реализована в клинике при сотрудничестве фармакологов с нашим коллективом. Клонидин в терапевтических дозах (системное введение) был включен нами в схему общей анестезии и послеоперационного обезболивания при абдоминальных и торакальных онкологических операциях; результаты сравнивали с контрольной группой без клонидина. Строго соблюдали противопоказания к назначению клонидина (исходная гипотензия, гиповолемия, брадикардия); в составе премедикации наряду с диазепамом обязательно использовали атропин в обычной дозе. Клонидин включали в схему анестезии только у нормо- и гипертоников, причем у последних проводили и преднаркозную подготовку клонидином.

Пациентам контрольной группы проводили поликомпонентную эндотрахеальную анестезию на основе диазепама, фентанила, дроперидола и малых доз кетамина с ингаляцией закиси азота и кислорода 2:1, у пациентов основной группы вместо традиционного дроперидола использовали клонидин, сохраняя все остальные компоненты [2, 10]. Клонидин вводили подкожно за 15 мин до начала вводного наркоза в дозе 1 мл 0,01% раствора (0,1 мг или 0,0014 мг/кг). Для индукции анестезии использовали диазепам 0,15 мг/кг, кетамин 0,7 мг/кг, фентанил 0,0014 мг/кг. После интубации трахеи повторно вводили клонидин в первоначальной дозе; анестезию поддерживали теми же средствами в сочетании с ингаляцией закиси азота. Повторные дозы клонидина (1/2 первоначальной) вводились с интервалом 2 ч; его средняя доза составила 0,0083 мг/кг. Проведение анестезии по описанной методике характеризовалось исключительной гемодинамической стабильностью и отсутствием (в отличие от контрольной группы) повышения уровня кортизола вдвое по сравнению с исходным. При этом в основной группе достоверно и значительно снижалась потребность в антиноцицептивных компонентах анестезии — кетамине ($0,63 \pm 0,27$ мг/кг/ч против $1,1 \pm 0,12$, $p < 0,05$) и фентаниле (0,00138 против 0,00306, $p < 0,05$), что подтверждает экспериментальные данные о повышении анальгетического эффекта опиоидного анальгетика и кетамина под влиянием клонидина. Средняя доза диазепама также была вдвое ниже, чем в контрольной группе ($0,043 \pm 0,007$ и $0,093 \pm 0,01$ соответственно), однако по этому показателю различия были статистически недостоверными. Пробуждение больных и восстановление СД происходило в течение нескольких минут после окончания операции при стабильных гемодинамических показателях, без психомоторного возбуждения и боли. Перед транспортировкой в ОРИТ пациентам вводили клонидин 0,1 мг подкожно и баралгин 5 мл внутримышечно. При такой тактике сохранялась длительная постнаркозная аналгезия — 5–6 ч, после чего при появле-

нии болевых ощущений дополнительно вводили клонидин 0,05–0,1 мг и баралгин 3–5 мл. В случае недостаточного обезболивания выполняли инъекцию тримеперидина 20 мг подкожно. Средний расход анальгетиков в 1-е сут после операции составил: клонидин $0,207 \pm 0,001$ мг, баралгин $13,75 \pm 0,63$ мл, тримеперидин $4,3 \pm 0,03$ мг с аналогичным соотношением доз в последующие двое суток. В контрольной группе при моноаналгезии тримеперидином средняя потребность в последнем в 1-е сут равнялась $83,1 \pm 3,8$ мг, на 2-е сут — $96,0 \pm 4,28$ мг, т.е. была в 20 раз выше, чем в основной группе. В то время как в контрольной группе всем пациентам требовалось от 4 до 6 инъекций по 20 мг тримеперидина в сутки, в основной группе потребность в нем не превышала 1–2 инъекции в сутки, а большинству больных опиоид не требовался вовсе. Клонидин в сочетании с баралгином обеспечивал аналгезию, достаточную для выполнения глубокого дыхания, откашливания в положении сидя.

Осложнений и существенных побочных эффектов, связанных с использованием клонидина, на этапах общей анестезии и послеоперационного периода не наблюдали. Случаев значимой гипотензии и брадикардии, требовавших коррекции, не было. На разработанный «Способ общего обезболивания» было получено авторское свидетельство № 1498496 от 08.04.1989 г., приоритет от 15.10.1987 г. (авторы: Н.А. Осипова, А.А. Зайцев, М.С. Ветшева, Т.В. Долгополова).

Полученные результаты указывают на выраженный самостоятельный анальгетический эффект клонидина при системном введении в использованных дозах, позволяющий резко сократить или даже исключить применение опиоидного анальгетика после полостных операций и ограничиться сочетанием клонидина с метамизолом (баралгином). Применение α_2 -адреноагониста в составе общей анестезии стабилизирует ее течение, предотвращает гипердинамические реакции кровообращения при достоверном снижении доз фентанила и кетамина, оптимизирует выход пациентов из состояния анестезии, ко-

торый не сопровождается симптомами острой опиоидной толерантности, связанной с прекращением введения фентанила.

На современном этапе, когда получил свое теоретическое обоснование неблагоприятный постнаркозный «синдром отмены» фентанила (см. главу 5, п. 5.3.1 «Фентанил») и ясна роль адренопозитивных средств типа клонидина в регуляции боли и связанных с ней гемодинамических реакций, следует признать, что полученные нами 20 лет назад клинические результаты полностью подтверждают экспериментальные данные и результаты исследований у людей, зависимых от опиатов, об ослаблении клонидином объективных и субъективных симптомов отмены наркотика [16]. Считают, что повышение активности центральных адренергических структур, контролируемых опиоидной системой, является одним из основных механизмов абстинентного синдрома. Клонидин, активизируя α_2 -адренорецепторы, ингибирует освобождение нейромедиаторов и снижает активность адренергических структур. Кроме того, он сохраняет аналгезию у толерантных к опиатам животных [7], что согласуется с сохранением длительной аналгезии после анестезии с использованием фентанила и клонидина в наших наблюдениях.

Изложенные теоретические и клинические данные указывают на специальный интерес, который α_2 -адреноагонисты представляют для анестезиологии, хотя они пока остаются мало востребованными как компонент общей анестезии и послеоперационной аналгезии. Это в значительной степени связано с постоянно возникающими новыми терапевтическими тенденциями и появлением новых средств анестезии и аналгезии, отвлекающими на себя внимание специалистов, чтобы не отстать от инноваций.

В нашей практике эти факторы тоже имеют место. Например, если раньше больных с сопутствующими артериальной гипертонией (АГ) и ИБС готовили к операции клонидином с хорошим результатом и гладким течением анестезии, то сейчас используем в соответствии с международными рекомендациями современные препараты раз-

ных фармакологических групп (ингибиторы АПФ, блокаторы адренергических β -рецепторов, антагонисты кальция и др.). Это хорошие терапевтические препараты, но они лишены особых свойств клонидина как специального компонента общей анестезии и послеоперационного обезболивания, значительно улучшающего качество АЗ пациента и предотвращающего чрезмерные ноцицептивные реакции системы кровообращения. Более того, широко применяемые современные антигипертензивные и антиангинальные средства (ингибиторы АПФ, β -блокаторы и др.) при взаимодействии со средствами анестезии вызывают стойкую гипотензию и/или брадикардию, что у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, получающих постоянную терапию этими препаратами, требует либо их отмены (с высокой вероятностью интраоперационной гипертензии), либо, при сохранении терапии, — применения специальных интенсивных мероприятий вплоть до временной электрокардиостимуляции — чреспищеводной или внутрисердечной для коррекции брадикардии и гипотензии [13, 14].

Описанная выше методика использования клонидина в качестве компонента системной общей анестезии и послеоперационного обезболивания позволяет избежать как гипердинамических сердечно-сосудистых реакций, связанных с хирургической травмой, так и депрессии кровообращения от взаимодействия средств анестезии и анальгезии с клонидином. С учетом изложенных выше сведений о дозозависимом действии клонидина на сосудистый тонус, можно сделать вывод об оптимальном режиме использованных нами периоперационных доз клонидина, способствовавших не только хорошей антиноцицептивной защите, но и стабильности показателей кровообращения.

С полученными собственными результатами согласуются и данные других исследователей, использовавших системное введение клонидина в составе общей анестезии. Аналогичные положительные результаты сочетанного использования клонидина и фентанила в составе общей анестезии при абдоминальных операциях у пожилых пациен-

тов получены в исследовании В.А. Гурьянова и соавт. [4]. Клонидин в дозе 0,02 мг/кг позволил улучшить течение общей анестезии, стабилизировать гемодинамические показатели, особенно у гипертоников, при сокращении дозы фентанила в 2 раза по сравнению с традиционной НЛА. Отмечено также улучшение качества послеоперационной анальгезии. В ургентной хирургии применение клонидина во время или перед вводимой анестезией в дозах от 1,5 до 3 мкг/кг при продолжительности операции свыше 2–3 ч несколько снижает АД, стабилизирует течение анестезии, предотвращает постинтубационную гипертензию, тахикардию и реакции кровообращения в ответ на хирургическую травму на фоне атаралгезии дипидолом и диазепамом при сокращении доз опиоида и транквилизатора на 57 и 37% соответственно по сравнению с контрольной группой без клонидина [1, 6], а также стабилизирует АД у ургентных пациентов с исходной гипертензией и оптимизирует течение у них кетаминовой анестезии, устраняя его побочные эффекты [6].

Установлено также благоприятное влияние клонидина 2,6 мкг/кг на течение вводного наркоза пропофолом 2–2,5 мг/кг в сочетании с фентанилом 3,5 мкг/кг у больных с внутричерепной патологией, а также его стабилизирующее действие на АД и ЧСС на этапе до декомпрессии мозга и хорошее состояние мозга после рассечения твердой мозговой оболочки [3].

Зарубежные исследователи указывают на возможность использования разных способов введения клонидина: системного, периферического, регионарного, нейроаксиального и центрального. Он может быть применен в составе премедикации, а также в качестве анальгетического средства самостоятельного или в сочетании с другими препаратами для послеоперационного обезболивания или для лечения хронической боли [15].

Периферическое действие клонидина установлено в эксперименте на модели НПБ. Повреждение периферических нервов приводит к увеличению синтеза α_2 -рецепторов в дорсальных ганглиях периферических нервов,

их транслокации к поверхности нервных клеток и клеток воспаления (макрофагов). Периневральная аппликация клонидина в зоне повреждения нерва вызывает снижение продукции клетками провоспалительного цитокина $\text{TNF-}\alpha$, что сочетается с параллельно развивающимся антиноцицептивным эффектом [21].

Основным местом приложения действия α_2 -адрено-агонистов считают задние рога спинного мозга, где конвергируются адренергические антиноцицептивные пути. В синаптосомальных и электрофизиологических экспериментах установлено их ингибирующее действие на высвобождение нейротрансмиттера глутамата, ответственного за развитие центральной сенситизации и гипералгезии. Это прямое действие на приходящие ноцицептивные стимулы сочетается с непрямым механизмом действия через нисходящие норадренергические пути [22].

Эти свойства клонидина определяют его значение в лечении ХБС разного генеза, причем его центральное ингибирующее влияние на механизмы развития и поддержания хронической, в том числе нейропатической боли, делает патогенетически целесообразным подведение активного агента непосредственно к центральным болевым структурам спинного мозга, т.е. использование его как спинального анальгетика, имеющего особые преимущества. Последние включают: неопиоидный механизм действия, способность вызывать самостоятельную аналгезию и значительно повышать эффективность опиоидной аналгезии, особенно у толерантных к опиоиду пациентов [17, 24]. По данным зарубежных исследователей, клонидин при интратекальном и эпидуральном введении эффективен при тяжелой хронической раковой боли, в том числе нейропатической, резистентной к морфину, при сочетании с которым он позволяет получить полноценную аналгезию. Применяемые при этом дозы клонидина колеблются в диапазоне 10–1000 мкг/сут (минимальные дозы — у старых пациентов). Побочные эффекты могут проявляться седацией, а также брадикардией/гипотензией при рас-

положении катетера на высоком грудном уровне вследствие прямого действия клонидина на преганглионарные симпатические нейроны.

Следует подчеркнуть, что нейроаксиальные способы введения клонидина в России не разрешены, и инструкция предусматривает только разные варианты системного введения (внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно), а также местно в виде глазных капель. Таблетки внутрь содержат 0,075 или 0,15 мг; раствор для инъекций 0,01% содержит 0,1 мг в 1 мл (ампулы). Глазные капли в виде 0,125, 0,25 и 0,5% растворов применяются при глаукоме по назначению врача.

Клонидин, ранее широко применявшийся в терапии и кардиологии как антигипертензивное средство, сейчас уступил место препаратам нового поколения другого механизма действия с лучшими свойствами, однако представляется, что в анестезиологии-реаниматологии его особые свойства как анальгетического, гипералгетического и антинейропатического средства, способного также предотвращать ноцицептивные гемодинамические реакции и опиоидную толерантность, используются недостаточно. Этот препарат заслуживает дальнейшего изучения как компонент анестезии и послеоперационного обезболивания, особенно в аспекте оптимизации опиоидной анальгезии и нивелирования рассмотренных выше недостатков опиоидных анальгетиков.

Литература

1. Булагин А.Д., Кузнецова О.Ю., Михайлович В.А. Использование центрального α -адреномиметика клофелина в составе общей анестезии и лечении болевого синдрома // Вестник хирургии. — 1991. — № 6. — С. 154–155.
2. Ветшева М.С. Адренопозитивное средство клофелин как компонент общего обезболивания: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
3. Геккиева Ж.С. Вводный наркоз диприваном, фентанилом и клофелином у нейрохирургических больных: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1998.
4. Гурьянов В.А., Тюков В.А., Нехотина И.В. Внутривенное применение клофелина при общей анестезии у больных пожилого и старческого

- возраста // IV Всесоюзн. съезд анестезол. и реаниматол. 1989. — С. 159–160.
5. *Долгополова Т.В.* Предоперационное функциональное состояние больных и общая анестезия в хирургии рака пищевода: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
 6. *Ершов Н.Г.* Применение клофелина для профилактики гипердинамических эффектов кетаминового вводного наркоза в urgentной хирургии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
 7. *Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Михайлович В.А., Страшнов В.И.* Адренергическая аналгезия. — СПб.: АНТ-М, 1994.
 8. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Т. 1. — 13-е изд. — Харьков: Торсинг, 1997. — С. 415–417.
 9. *Осипова Н.А.* Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии. — Л.: Медицина, 1988.
 10. *Осипова Н.А., Игнатов Ю.Д., Ветшева М.С. и др.* Клофелин как компонент общей анестезии и средство послеоперационного обезбоживания в онкохирургии // Анестезиол. и реаниматол. — 1989. — № 6. — С. 14–18.
 11. *Сачков В.И.* Сравнительная оценка новых методов и средств неингаляционного наркоза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1973.
 12. *Смит И., Уайт П.* Тотальная внутривенная анестезия. — М.: Бином, 2006. — С. 40–65.
 13. *Хороненко В.Э.* Операционно-анестезиологический риск и пути его снижения у гериатрического контингента онкологических больных с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009.
 14. *Хороненко В.Э., Осипова Н.А., Шеметова М.М., Эделева Н.В.* Выбор компонентов и метода анестезии у гериатрических онкологических пациентов высокого сердечно-сосудистого риска // Анестезиол. и реаниматол. — 2009. — № 2. — С. 27–31.
 15. *Bantel C., Maze M.* Alpha2-adrenergic agonists in pain treatment // Euroanaesthesia 2005. Vienna, Austria, May 28–31, 2005. Refresher Course Lectures. — ESA, 2005. — P. 151–153.
 16. *Bond W.C.* Psychiatric indication for clonidine: neuropharmacologic and clinical basis // J. Clin. Psychopharmacol. — 1986. — Vol. 6. — P. 81–87.
 17. *Cousins M.J., Walker S.M.* Neural blockade and pain management // In: Pain 1999 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 1999. — P. 281–295.
 18. *Flack J.W., Bloor B.C., Flack W.E.* Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery // Anesthesiology. — 1987. — Suppl. 67. — № 1. — P. 11–19.
 19. *Hocking G., Visser E.J., Schug S., Cousins M.J.* Ketamine: does life begin at 40? // Pain: Clinical Updates. — IASP, 2007. — Vol. 15. — № 3. — P. 1–6.
 20. *Koppert W.* Opioid-induced hyperalgesia in human pain models // Pain Practice. — 2007. — Vol. 7. — № 1. — P. 6–7.
 21. *Lavand'homme P.M., Eisenach J.C.* Perioperative administration of the alpha2-adrenoreceptor agonist clonidine at the site of nerve injury reduces

- the development of mechanical hypersensitivity and modulates local cytokine expression // *Pain*. — 2003. — Vol. 105. — P. 247–254.
22. *Li X., Eisenach J.C.* Alpha2A-adrenoreceptor stimulation reduces capsaicin-induced glutamate release from spinal cord symaptosomes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. — Vol. 229. — P. 939–944.
 23. *Meulders C., France M.-N., Scholters J.-L., Lavand'homme P.* Addition of ketamine to morphine PCA in patient suffering severe postoperative pain: Effect of a perioperative intake of opioids // *Eur. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 27. — Suppl. 47. — P. 14.
 24. *Ossipov M.H., Messineo E., Green J. et al.* Spinal antinociceptive synergy between clonidine and morphine // *Life Sci.* — 1990. — Vol. 47. — P. 71–76.
 25. *Rauck R.* Rational use of interventional modalities for the treatment of complex regional syndrome and cancer pain // In: *Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus* / Eds. M. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmeler. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 339–47.
 26. *South S.M., Smith M.T.* Analgesic tolerance to opioids // *Pain: Clinical Updates*. — 2001. — Vol. 9. — № 5. — P. 1–4.
 27. *Vinic H.R., Kissin J.* Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans // *Anaesth. Analg.* — 1998. — Vol. 86. — P. 307–311.
 28. *Weber M.A., Graettinger W.F., Cheung D.G.* Centrally acting sympathetic inhibitors // In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. — N.Y., 1990. — P. 2251–2261.

ГЛАВА 8

СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

8.1. Общие сведения

К лечению НПБ необходим особый подход, так как традиционные опиоидные и неопиоидные анальгетики в этом случае неэффективны [19]. Это обусловлено специфическими механизмами НПБ, связанными с повреждением нервной системы, которое возможно на любом ее уровне — от периферических нервных окончаний до высших отделов ЦНС, и может быть вызвано как травмой, так и заболеванием [2, 23].

Применительно к хирургии типичным этиологическим фактором является механическое повреждение, пересечение нервных окончаний и/или стволов разного калибра (деафферентация). При этом нарушается функционирование и периферических и центральных механизмов контроля боли, развивается так называемая деафферентационная гиперчувствительность. При повреждении нерва повышается его возбудимость, биоэлектрические импульсы могут возникать на всем его протяжении, вызывая боль (в том числе спонтанно возникающую) в соответствующей зоне иннервации [2, 4]. Происходит активация каналов Na^+ , поддерживающая спонтанную эктопическую активность

в поврежденных нервах, повышается чувствительность нейронов под влиянием усиленного высвобождения нейротрансмиттеров глутамата, вещества Р и др. В этих условиях возникают патологические взаимодействия между поврежденными и интактными, в том числе неболевыми, сенсорными нейронами, несущими, например, тактильную или температурную информацию. Это приводит к усилению и расширению зоны НПБ, нарушению сенсорного восприятия. Обычные неболевые стимулы — прикосновение, контакт с теплым или прохладным воздухом — начинают восприниматься как болевые (*аллодиния*). Возрастающий поток болевой импульсации к нейронам задних рогов спинного мозга приводит к их перевозбуждению (сенситизации) вследствие стойкой деполяризации постсинаптической мембраны ионами кальция. Возможно также формирование разных других нарушений чувствительности: гипер- и/или гипестезия/алгезия (усиленная или сниженная чувствительность к разным неболевым или болевым раздражителям), парестезия (онемение, покалывание), дизестезия (неприятные ощущения, возникающие спонтанно или в ответ на какой-либо раздражитель). Возможны спонтанные пароксизмы боли по типу удара электрического тока.

Примерами наиболее тяжелых вариантов нейропатического послеоперационного болевого синдрома, сочетающегося с разными ненормальными сенсорными ощущениями, сильно нарушающими качество жизни и психологический статус пациентов, являются фантомный, постторакалотомический, постмастэктомический [9, 29, 35].

Парадоксальное сочетание симптомов гипо- и гиперчувствительности в отношении раздражителей одной или более модальностей в зоне НПБ является патогномоничным клиническим отличием НПБ от обычной НБ, базирующимся на специфических механизмах НПБ, требующих особых подходов к лечению [26].

В то время как НБ возникает при раздражении болевых рецепторов в ответ на болевой стимул при интактных

путях болевого проведения, не сопровождается расстройствами чувствительности и устраняется традиционными анальгетическими средствами, НПБ развивается вследствие повреждения нервной системы и нарушения проведения болевой импульсации. Этот вид боли может возникать при отсутствии болевого стимула, сопровождается расстройствами разных видов чувствительности и плохо поддается действию традиционных анальгетиков.

Нейропатическая боль может сочетаться с симптомами симпатических и вазомоторных расстройств (так называемая симпатически усиленная боль, или каузалгия). В зоне НПБ может происходить взаимодействие поврежденных первичных ноцицептивных волокон и симпатических постганглионарных волокон. Ноцицепторы, становясь более возбудимыми, начинают реагировать на норэпинефрин, в норме не являющийся для них возбудителем и регулирующий состояние периферических сосудов, потоотделение, пилоэрекцию. Повышается активность адренергических рецепторов и симпатических эфферентов, формируются зоны ненормальных реакций кожи в зоне повреждения, вазодилатация, расстройства потоотделения, пилоэрекция. С течением времени присоединяются трофические нарушения, в том числе в глубоких тканях, включая кости [34].

Механизмы НПБ продолжают уточняться в эксперименте и клинике. Важная роль принадлежит иммунной системе, вовлекаемой в процессы гипералгезии при травме и воспалении периферических нервов. В развитии и поддержании НПБ участвуют нейтрофилы, макрофаги, мобилизуемые из общего кровотока, фибробласты, эндотелиальные и дендритные клетки, провоспалительные цитокины (IL-1, -6, TNF- α), NO, активные радикалы кислорода. В развитии «растормаживания» ноцицептивных нейронов, т.е. деафферентационной гиперчувствительности, важная роль принадлежит избыточной продукции возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и нейрокининов — при одновременном снижении количества

опиоидных рецепторов, ответственных за торможение ноцицепции на фоне развивающегося дефицита нисходящего ГАМКергического торможения [6]. На спинальном уровне эти процессы находят отражение в виде активации глии и усиления болевой трансмиссии.

Иммунная система ответственна за образование антител, «атакующих» мембраны периферических нервов и активирующих функцию ионных каналов. Антитела поражают также питающие нервы кровеносные сосуды [5]. В результате нарушается барьер кровь–нерв, развивается васкулит, снижение кровотока вплоть до окклюзии сосудов, ишемия, отек и миграция иммунокомпетентных клеток в экстрацеллюлярное пространство нерва. Связанная с васкулитом НПБ является результатом снижения кровотока, закупорки микрососудов, образования некрозов [44].

Таким образом, НПБ характеризуется перевозбуждением нервных структур, поддерживаемым многими факторами при дефиците контролирующих тормозных механизмов. Она отличается персистирующим характером, сочетанием с вегетативными симптомами, присоединением психологических нарушений, неэффективностью анальгетических средств.

Описанные множественные механизмы НПБ определяют сложность адекватной ее терапии, исследования по оптимизации которой ведутся несколько десятилетий. Речь идет преимущественно о фармакотерапии, направленной на:

- снижение периферической сенситизации;
- уменьшение эктопической нейрональной активности;
- снижение центральной сенситизации и проведения импульсов;
- усиление центрального торможения этих процессов.

Для этого используются препараты разных фармакологических групп, в том числе рассмотренные выше традиционные опиоидные и неопиоидные анальгетики, антагонисты NMDA-рецепторов, но в этом разделе пред-

ставлены специальные «антинейропатические» средства, обладающие тем или иным из вышеперечисленных свойств, необходимых для подавления НПБ. К ним относятся препараты, лицензированные для использования по этим показаниям на основании установленной в рандомизированных плацебоконтролируемых сравнительных исследованиях эффективности при лечении НПБ. К ним относятся:

- антиконвульсанты;
- антидепрессанты;
- местные анестетики.

В последние годы для оценки эффективности и переносимости терапии лекарственных средств, особенно в сравнительных исследованиях, используют определенные количественные показатели. NNT (*number needed to treat*) — это количество пациентов с документированным хорошим результатом лечения в одинаковых условиях за определенный период времени при отсутствии факторов абсолютного риска в сравнении с контрольной группой. NNH (*number needed to harm*) — количество пациентов с вредными последствиями и побочными эффектами терапии. Соотношение между NNT и NNH характеризует терапевтический индекс лекарственного средства. Результаты, получаемые в рандомизированных плацебоконтролируемых сравнительных исследованиях разных препаратов, используются для обоснованных клинических рекомендаций [14, 15].

Критерии NNT и NNH, по данным многих исследований, указывают на целесообразность использования антиконвульсантов, антидепрессантов и местных анестетиков в лечении НПБ.

8.2. Антиконвульсанты

Противосудорожные препараты первоначально были предназначены и использовались для лечения эпилепсии, но в настоящее время показания для их применения

расширились, и они широко используются как средства лечения НПБ, оттесняя на второстепенные позиции прежние средства первой линии в лечении НПБ — антидепрессанты. Это связано с созданием высокоэффективных антиконвульсантов последнего поколения — габапентина и прегабалина, пришедших на смену прежнему представителю этой группы — карбамазепину, имеющему серьезные побочные эффекты, ограничивающие его использование.

Механизмы действия антиконвульсантов направлены на снижение нейрональной возбудимости, с одной стороны, и активацию тормозной трансмиссии — с другой, т.е. действуют как депрессанты нейрональной активности [9].

Габапентин (нейронтин, тебантин) и прегабалин (лирика) являются структурными аналогами естественного тормозного медиатора — ГАМК, но не взаимодействуют с рецепторами ГАМК и бензодиазепиновыми рецепторами, а также не влияют на связывание ГАМК и бензодиазепинов с рецепторами и их деградацию [27]. Основным механизмом действия антиконвульсантов заключается в связывании с субъединицами протеина вольтаж-зависимых кальциевых каналов разных отделов спинного и головного мозга и с уменьшением тока кальция внутрь нервных клеток, что сопровождается снижением их возбудимости. Эти препараты действуют как пресинаптические ингибиторы освобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, приводя к пролонгированной деполяризации нейронов.

Габапентин и прегабалин не связываются с белками плазмы; после приема внутрь максимальная плазменная концентрация достигается соответственно через 3 и 1 ч. Биодоступность габапентина нелинейная, т.е. не пропорциональна дозе, составляет в среднем 60%. Требуется титрование дозы. Прегабалин характеризуется быстрой абсорбцией, высокой биодоступностью ($\geq 90\%$) и линейной фармакокинетикой, пропорциональной дозе; интериндивидуальные различия незначительны, лечебное действие проявляется быстро (начиная с первых суток).

Оба препарата практически не подвергаются биотрансформации и полностью выделяются почками, поэтому фармакокинетическое взаимодействие с другими препаратами маловероятно. Это несомненно преимущество при необходимости проведения комбинированной лекарственной терапии [17, 27].

Оба антиконвульсанта в последние годы широко используются для лечения разных видов НПБ в неврологии, онкологии, травматологии и ортопедии; есть сведения об их применении для лечения острой боли в хирургии. Было установлено в исследовании у добровольцев, что габапентин усиливает анальгетическое действие опиоидов (на примере морфина) [18], поэтому считают, что его целесообразно использовать перед началом анестезии в составе премедикации. Это подтверждено рядом клинических исследований. Например, в двойных слепых рандомизированных исследованиях установлено, что габапентин в дозе 1800 мг в премедикации достоверно снижает интенсивность послеоперационной боли и потребность в морфине у перенесших абдоминальные операции [15, 25, 43]. В этих исследованиях продемонстрировано благоприятное взаимодействие и положительный сочетанный анальгетический эффект антиконвульсанта и опиоида при острой ноцицептивной постхирургической боли, однако экономическая целесообразность широкого применения такой тактики при обычной НБ сомнительна.

Нет сведений о влиянии антиконвульсантов на опиоидную толерантность, но представляют интерес данные о снижении под влиянием габапентина симптомов острой отмены опиоида при проведении быстрой детоксикации [20].

Особые свойства антиконвульсантов нового поколения делают их востребованными прежде всего для лечения нейропатической, в том числе острой, боли. Они разрешены для применения по этим показаниям, а также как анксиолитические средства во многих странах [36].

При использовании габапентина для премедикации за 2 ч до операции подтверждено его выраженное анксио-

литическое действие. Количественная оценка по шкале страха в группе с габапентином была достоверно в 2,5 раза ниже, чем в группе с плацебо [33].

В ряде исследований получен определенный положительный эффект терапии габапентином ФБС [3, 10, 13]. Дозы габапентина в процессе терапии в этих исследованиях достигали 1800–3600 мг/сут, длительность лечения 8–12 нед. Снижение интенсивности ФБС во время терапии достигалось у подавляющего большинства пациентов (70–87%), рецидивы отмечались у 12,5–66% больных в течение 6–12 мес. после окончания лечения. Учитывая сложные механизмы ФБС, можно предположить, что полученные частичные положительные результаты могли бы быть дополнительно улучшены при сочетании габапентина с другими компонентами терапии. Поиск оптимальных вариантов лечения ФБС продолжает оставаться актуальной проблемой, но антиконвульсантам принадлежит главное место в патогенетической терапии этого наиболее тяжелого вида НПБ.

Габапентин и прегабалин хорошо переносятся большинством пациентов. В начале терапии возможны головокружение, сонливость, обычно нивелирующиеся в течение нескольких дней. В редких случаях наблюдаются головная боль, диспептические явления, некоторые нарушения координации движений. Соблюдение рекомендуемого режима дозирования этих препаратов важно для минимизации побочных эффектов [1, 26, 27]. Согласно некоторым данным, предоперационное использование габапентина (300 мг) чаще вызывает седацию, чем прегабалин (150 мг), при аналогичном улучшении послеоперационной аналгезии и потребности в опиоиде по сравнению с плацебо [22].

Габапентин и прегабалин имеют в настоящее время широкое применение при разных видах НПБ, преимущественно в неврологии. Используется соответствующая тактика дозирования.

Габапентин (нейронтин, тебаин) представлен в виде капсул для орального приема в дозах 100, 300, 400 мг

и таблеток, покрытых оболочкой, 600 и 800 мг. Прием пищи может влиять на эффективность препарата. Целесообразный режим дозирования: в 1-е сут — 300 мг, 2-е сут — 600 мг, 3-и сут — 900 мг. При недостаточной эффективности дозу постепенно увеличивают до 1800 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 3600 мг.

Прегабалин (лирика) выпускается в виде капсул 50, 75, 100, 150, 200 и 300 мг. Принимают внутрь независимо от приема пищи. Начальная суточная доза составляет 150 мг и может быть увеличена при необходимости и при хорошей переносимости через 3–5 дней до 300 мг/сут и еще через неделю до 600 мг (максимальная суточная доза).

Опыт использования этих препаратов в анестезиологии пока невелик, заслуживает расширения и обещает хорошие перспективы.

8.3. Антидепрессанты

Боль, особенно хроническая, и депрессия часто сосуществуют, так как оба эти состояния опосредуются одними нейротрансмиттерами. В то же время эффективность антидепрессантов при боли может не сопровождаться антидепрессивным действием и проявляется в меньших дозах и в более короткие сроки, чем это необходимо для устранения депрессии [27]. При боли, сочетающейся с депрессией, антидепрессанты считают средством выбора [26].

Известно, что основными трансмитами нисходящей ингибирующей модуляции боли являются норэпинефрин и серотонин, а механизм действия антидепрессантов связан с ингибированием обратного захвата этих моноаминов в пресинаптических терминалах, приводящим к активации нисходящего торможения ноцицепции.

Исследования антидепрессивной и анальгетической активности разных антидепрессантов показали наибольшие преимущества как антинейропатических средств ТЦА, классическим представителем которых является

амитриптилин. ТЦА характеризуются преимущественным ингибирующим действием на обратный захват норэпинефрина и в меньшей степени серотонина, они способны тормозить ноцицепцию даже в малых дозах. Антидепрессанты другого класса (венлафаксин, дулоксетин и др.) ингибируют преимущественно обратный захват серотонина (5-гидрокситриптамина) и в меньшей степени норэпинефрина; их влияние на подавление НПБ слабее, чем ТЦА, и проявляется только в значительных дозах [38, 41].

Трициклические антидепрессанты, помимо описанного основного механизма действия, имеют и другие, особо значимые в аспекте лечения НПБ. Amitриптилин, имипрамин и другие препараты блокируют α_1 -адренергические, никотиновые, мускариновые, NMDA- и гистаминовые рецепторы. Возможно также блокирующее действие на вольтаж-зависимые кальциевые и натриевые ионные каналы аналогично местным анестетикам [7, 21].

Амитриптилин при введении внутрь быстро всасывается и около 96% попадает в кровь. 90% связывается с белками плазмы. Накапливается преимущественно в паренхиматозных органах и в меньших количествах в мозге и сердце [7].

Амитриптилин подвергается биотрансформации в печени с образованием шести метаболитов, в том числе активного метаболита нортриптилина, выведение которого происходит через почки в течение нескольких дней, поэтому нормальная функция паренхиматозных органов является важным условием безопасной терапии ТЦА.

Множественные механизмы действия ТЦА (усиление нисходящего торможения ноцицепции, угнетающее влияние на NMDA-рецепторы и ионные каналы) лежат в основе признанной эффективности этих препаратов в лечении разных видов НПБ, связанной с повреждением нервов при патологическом процессе или травме, в том числе хирургической.

Другие механизмы действия, присущие ТЦА как агентам с неселективными свойствами, ответственны за их довольно многочисленные побочные эффекты, которые

могут быть причиной вынужденного снижения оптимальной дозы или отмены антидепрессанта. ТЦА как антихолинергические средства могут вызывать запоры, задержку мочи, сухость во рту. Антигистаминное действие может проявляться сонливостью, повышением аппетита и веса. Возможна ортостатическая гипотензия. Перед началом лечения ТЦА следует уточнить состояние сердечно-сосудистой системы пациента, провести регистрацию электрокардиограммы [26]. Побочные эффекты ТЦА чаще всего возникают в начале лечения и преимущественно при использовании значительных доз, принятых для купирования депрессивных состояний.

Для лечения НПБ достаточны небольшие дозы амитриптилина (25–100 мг/сут), причем начинают с минимальных доз — до 25 мг/сут, оценивая переносимость терапии, и при отсутствии существенных побочных эффектов, по показаниям постепенно повышают дозу до достижения основного эффекта.

Амитриптилин представлен в таблетках 25 мг для приема внутрь.

8.3. Местные анестетики

Основной механизм действия местных анестетиков при НПБ состоит в периферической блокаде натриевых каналов. В месте повреждения нервов развивается гипервозбудимость, ощущение жжения, в основе которых лежат увеличение плотности каналов Na^+ , альтерация электрической активности, активация трафика постоянно высвобождающихся свежесинтезированных трансдюсеров, рецепторов, ионов натрия. Регуляция этих процессов в условиях демиелинизации и аксонопатии нарушается, происходит накопление субстратов возбуждения, обостряется механо- и термочувствительность, возникают очаги эктопической гипервозбудимости, формирующие спонтанную боль. Считают, что перевозбуждение нейронов обусловлено повышением резонанса клеточных мембран,

усилением ритмогенеза и эктопических разрядов [14]. Эти процессы запускают и поддерживают центральную сенситизацию.

Местные анестетики обладают мембраностабилизирующим действием за счет торможения функции натриевых каналов, сопровождающегося снижением мембранного резонанса в поврежденных афферентах, и эктопической гипервозбудимости. Например, **лидокаин** при системном введении способен снижать интенсивность НПБ, что было установлено в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [11, 28]. В ряде рандомизированных двойных слепых перекрестных исследований установлена эффективность внутривенного введения лидокаина в диапазоне доз 1,5–5 мг/кг в сравнении с плацебо при разных видах НПБ [39]. Системный лидокаин был более эффективен при НПБ, ассоциированной с повреждением периферических нервов, по сравнению с центральными нервными структурами.

В практической медицине системное применение лидокаина при НПБ лимитировано его кратковременным эффектом, необходимостью внутривенной инфузии и существенными побочными эффектами [28].

Как было показано выше, мембраностабилизирующим действием обладают также антиконвульсанты, которые могут быть использованы для неинвазивной системной терапии. Положительный эффект при НПБ оказывает также системная терапия ГКС, обладающими мембраностабилизирующими свойствами наряду с противовоспалительными [14].

Местные анестетики нашли локальное применение при периферической НПБ благодаря специально созданной лекарственной форме — трансдермальный пластырь с лидокаином, блокирующим натриевые каналы непосредственно в зоне НПБ на уровне эпидермиса и дермы. Двойные слепые контролируемые исследования показали эффективность пластырей с 5% лидокаином при периферической НПБ (в отсутствие аллодинии), что послужило

основанием считать этот вид терапии средством первой линии при периферической НПБ [12, 17]. В отличие от многих других антинейропатических средств, трансдермальная аппликация лидокаина не требует титрования, не сопровождается существенными системными побочными эффектами и лекарственным взаимодействием в рекомендуемых дозах [32].

Следует подчеркнуть, что накожный пластырь с лидокаином можно использовать только при отсутствии повреждений кожи, которые могут быть причиной ускоренного всасывания анестетика и проявления его системных побочных эффектов — замедления ритма и проводимости сердца, при передозировке — судорог.

Препараты лидокаина:

- раствор для инъекций 20 мг/мл, ампулы 2 мл (40 мг);
- раствор для внутривенного введения (100 мг/1 мл, ампулы 2 мл [200 мг]);
- ТТС Версатис — оригинальная местноанестезирующая технология в виде накожного пластыря, содержащего лидокаин (700 мг).

При наклеивании на кожу в зоне боли ТТС обеспечивает длительное (12 ч) обезболивание и облегчение нейропатических симптомов за счет постепенного всасывания лидокаина в кожу. ТТС лидокаина облегчает корешковые, постторакотомические, постмастэктомические боли. Абсорбция лидокаина через кожу происходит в количестве 3% от дозы, содержащейся в ТТС. Для аппликации может быть одновременно использовано до трех ТТС. После 12-часовой экспозиции пластырь удаляют и делают перерыв 12 ч. ТТС не используют при наличии повреждения кожи и раневых поверхностей. При явлениях раздражения кожи в месте аппликации пластырь удаляют. Местное применение ТТС лидокаина улучшает качество терапии периферической НПБ; в зависимости от интенсивности НПБ его можно сочетать с системным введением неопиоидных и/или опиоидных анальгетиков. Для

лечения послеоперационной нейропатической боли ТТС лидокаина может быть использована после заживления ран. Следует соблюдать осторожность при назначении ТТС лидокаина пациентам с брадиаритмиями и блокадами сердца, а также при проводимой системной терапии антиаритмиками.

Рассмотренные основные группы антинеуропатических средств не исчерпывают перечень агентов, способных тормозить запуск и поддержание механизмов НПБ. Это представляется особенно важным для НПБ, развивающейся в связи с хирургическими и другими инвазивными вмешательствами. В этих случаях есть возможность целенаправленного превентивного защитного воздействия на разные звенья механизма НПБ в целях предотвращения или смягчения последующих ее проявлений.

В предыдущих главах была обоснована значимость разных средств и способов торможения возбудимости периферических и центральных ноцицептивных нервных структур за счет инактивации соответствующих нейротрансмиттеров, принимающих также участие и в механизмах НПБ. Таковы НПВП, подавляющие продукцию ПГ — сенсibilизаторов периферических болевых нервных окончаний; кетамин — антагонист глутамата — активатора NMDA-рецепторов и основного фактора центральной сенситизации и гипералгезии; агонист адренергических α_2 -рецепторов клонидин, тормозящий освобождение глутамата на спинальном уровне, а также через нисходящие адренергические пути тормозящий ноцицепцию и связанные с ней сосудистые реакции.

Опиоиды также нередко являются компонентами лечения НПБ высокой интенсивности, но даже в значительных дозах полностью ее не устраняют, поскольку, ингибируя пре- и постсинаптическую трансмиссию боли на спинальном уровне, не влияют на специфические механизмы НПБ. Однако в связи с тем, что НПБ часто сочетается с НБ, опиоидная терапия обычно дает положительный (хотя и неполный) результат.

Например, при постампутационном ФБС морфина сульфат продленного действия, вводимый перорально методом титрования, давал лучший результат, чем плацебо [24].

В связи с тем что развивающийся НПБ требует длительной терапии, использование для этой цели больших доз наркотических анальгетиков нежелательно и сопряжено с серьезными побочными эффектами, ухудшением когнитивных функций. Развитие опиоидной толерантности, сопровождающейся увеличением доз опиоида, со временем может приводить к опиоидной зависимости ятрогенного генеза [17].

Среди опиоидов особый интерес представляет их нетипичный представитель — **трамадол**, анальгетическое действие которого обусловлено не только опиоидным компонентом, но и опосредуется через норэпинефринергические и серотонинергические механизмы (см. главу 5, п. 5.3.5 «Трамадол»), как это свойственно и ТЦА. В отдельных публикациях суммированы результаты рандомизированных плацебоконтролируемых и сравнительных исследований эффективности трамадола с классическим сильным опиоидом морфином, а также с габапентином при разных видах периферической нейропатии — диабетической, постгерпетической [16, 17]. В этих исследованиях установлена достоверно бо́льшая эффективность трамадола в средних терапевтических дозах по сравнению с плацебо и лучшие показатели NNT при терапии трамаделом, чем габапентином. При этом улучшались показатели качества жизни — сон, физическая активность, психологическое состояние пациентов. В базе данных Cochrane приводится анализ трех исследований по сравнению эффективности трамадола и плацебо при НПБ. В отличие от плацебо, трамадол достоверно снижал интенсивность НПБ [16].

Учитывая минимальный наркогенный потенциал и установленную эффективность трамадола при НПБ, он имеет очевидное предпочтение перед наркотическими анальгетиками при лечении этого особого типа боли.

С учетом изложенного, наиболее патогномичными средствами выбора следует считать главным образом антиконвульсанты, антидепрессанты, по эффективности не уступающие или превосходящие мощные опиоиды и имеющие менее значимые побочные эффекты, как правило, поддающиеся коррекции в процессе терапии. Антиконвульсанты и антидепрессанты на современном этапе развития науки о боли можно считать основными средствами терапии НПБ, причем наиболее значимы антиконвульсанты нового поколения. Продолжается поиск оптимальных дополнительных компонентов для сочетания с ними и достижения лучшей эффективности и переносимости терапии.

Все перечисленные средства системного действия, а также регионарные блокады имеют большое значение в подавлении периферической и центральной сенситизации и гипералгезии, на фоне которых формируются нейрпатические проявления.

Проблема оптимизации терапевтических подходов при НПБ сложна для клиники. По мере увеличения опыта практического использования разнообразных средств и методов лечения НПБ все более широко обсуждаются их преимущества и недостатки при разных видах НПБ; однозначно общепризнанные подходы отсутствуют. Вместе с тем можно говорить об определенной ясности в установлении диагностических критериев НПБ, служащих основой для выбора целенаправленной терапии разных ее видов и создания соответствующих лечебных алгоритмов.

К числу ведущих диагностических критериев НПБ, влияющих на выбор терапии, относят [31]:

- временной профиль НПБ: постоянная, пароксизмальная, та и другая (показания к назначению специфических блокаторов ионных каналов, например антиконвульсанта);
- характеристики боли: спонтанная, вызванная движением, разными стимулами (необходима защита

от соответствующих стимулов, оптимизация нагрузки на тело);

- источники боли могут быть смешанными (рассмотреть вопрос о мультитерапии);
- время от начала появления: НПБ редко бывает острой, хотя это возможно;
- анамнез опиоидной зависимости (предпочесть инвазивную терапию системному назначению опиоидов).

Исследования, направленные на оптимизацию терапии НПБ, продолжаются. Ведутся активные дискуссии. Важное значение имеет анализ результатов у пациентов, прошедших ранее через исследование эффективности разных медикаментов и получающих комплексную терапию НПБ [37]. Клинические рекомендации по лечению НПБ пока не разработаны, хотя известен перечень средств, которые могут быть эффективны при разных ее видах.

Литература

1. Абузарова Г.Р., Осипова Н.А. Нейропатическая боль в онкологии: механизмы возникновения и современные подходы к лечению // Анестезиол. и реаниматол. — 2005. — № 5. — С. 33–39.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: БОРГЕС, 2007. — С. 69–77.
3. Егиазарян М.И. Современные подходы к лечению нейропатической боли // Боль. — 2009. — № 3. — С. 87.
4. Игонькина С.И. Патогенетические механизмы и коррекция центральной нейропатической боли (экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009.
5. Игонькина С.И., Крыжановский Г.Н., Кукушкин М.Л. и др. Влияние антагониста дофамина на развитие нейропатического болевого синдрома у крыс // Журн. высш. нервн. деят. — 2000. — Т. 50. — № 6. — С. 999–1006.
6. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 140 с.
7. Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. Фармакология антидепрессантов. — М.: Медицина, 1983. — С. 133–139.
8. Невропатическая боль: Клинические наблюдения / Под ред. Н.Н. Яхно, В.В. Алексеева, Е.В. Подчуфаровой, М.Л. Кукушкина. — М.: Изд-во РАМН, 2009. — С. 263.
9. Овечкин А.М. Хроническая боль как результат хирургического вмешательства: состояние проблемы, способы ее решения (аналитический обзор) // Анестезиол. и реаниматол. — 2002. — № 4. — С. 34–39.

10. *Пятко В.Э., Щебаносова Т.А.* Монотерапия тебантином постампутационного фантомного болевого синдрома // *Боль*. — 2007. — № 4. — С. 28–30.
11. *Attal N., Rouaud J., Brasseur L. et al.* Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response // *Neurology*. — 2004. — Vol. 62. — P. 218–225.
12. *Barbano R.L., Herrmann D.N., Hart-Gouleau S. et al.* Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy // *Arch. Neurol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 914–918.
13. *Bone M., Critchley P., Budy D.J.* Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo controlled, cross-over study // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2002. — Vol. 27. — № 5. — P. 481–486.
14. *Devor M.* Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain // *J. of Pain*. — 2006. — Vol. 7. — № 1. — Suppl. 1. — S. 3–12. (www.Sciencedirect.com).
15. *Dierking G., Duedahl T.H., Rasmusen M.L.* Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized double-blind trial // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2004. — Vol. 48. — P. 322–327.
16. *Dühmke R.M., Cornblath D.D., Hollingshead J. R.* Tramadol for neuropathic pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — Vol. 2. — CD 003726.
17. *Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. et al.* Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendation // *Arch. Neurol.* — 2003. — Vol. 60. — P. 1524–1534.
18. *Eckhardt K., Ammon S., Hoffman U.* Gabapentin enhances the analgetic effect of morphine in healthy volunteers // *Anesth. Analg.* — 2000. — Vol. 91. — P. 185–191.
19. *Foley K.M.* Opioids and chronic neuropathic pain // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1279.
20. *Freye E., Levy J.V., Partecke L.* Use of gabapentin for attenuation of symptoms following rapid opioid detoxification (ROD) // *Neurophysiol. Clin.* — 2004. — Vol. 34. — P. 81–89.
21. *Gerner P., Mujtaba M., Simnot C.J., Wang K.* Amitriptyline versus bupivacaine in rats ciaticnerveblockade // *Anesthesiology*. — 2001. — Vol. 94. — P. 661–667.
22. *Gupta D., Agarwal A., Gautam S., Singh P.K.* Comparative evaluation of preoperative single dose of pregabalin versus gabapentin for attenuating postoperative pain // *Pain Practice*. — 2009. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 143.
23. *Hansson P.T., Fields H.L., Hill R.G., Marchettini R.* Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. — Seattle: IASP Press, 2001. — 277 p.
24. *Huse E., Labrig W., Flor H., Birbaumer N.* The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization // *Pain*. — 2001. — Vol. 90. — P. 47–55.
25. *Imani F., Entezary S.R., Alebougou M.R., Hassani V.* The effects of preoperative gabapentin on postoperative pain after thoracotomy // *Pain Practice*. — 2009. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 145.
26. *Jensen T.S.* Management of neuropathic pain // In: *Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus* / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 287–295.

27. *Kalso E.* Pharmacological management of pain: anticonvulsants, antidepressants and adjuvant analgesics // In: Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Ed. D.M. Justins. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 19–29.
28. *Kalso E., Tramer M., McQuay H., Moore R.* Systemic localanaesthetic — type drugs in chronic pain: systematic review // Eur. J. Pain. — 1998. — Vol. 2. — P. 3–14.
29. *Kehlet H.* Persistent postsurgical pain: surgical risk factors and strategies for prevention // In: Pain 2008 — an Updated Review Refresher Course Syllabus / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 153–158.
30. *Kong V.K.F., Irwin M.G.* Adjuvant analgesics in neuropathic pain // Eur. J. Anaesth. — 2009. — Vol. 26. — № 2. — 96–100.
31. *Marchettini P.* Neuropathic pain: modern algorithm for management // Pain Practice. — 2009. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 10.
32. *Markman J.D., Dvorkin R.H.* Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain // J. of Pain. — 2006. — Vol. 7. — № 1. — Suppl. 1. — S. 39–47.
33. *Menigaux C., Adam F., Guignard B. et al.* Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery // Anest. Analg. — 2005. — Vol. 100. — P. 1394–1399.
34. *Perl E., Graham S.* Causalgia: sympatheticall-aggravated chronic pain from damaged nerves // Pain Clinical Updated. — IASP. — 1993. — Vol. 1. — № 4. — P. 1–4.
35. *Reuben S.* Persistent postoperative pain: pharmacological treatment strategies in the perioperative setting // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 159–169.
36. *Rowbotham D.J.* From acute to chronic postoperative pain: pharmaceutical rationale and therapeutic perspectives // Euroanaesthesia 2007. München, Germany. Refresher Course Lectures / Eds. J. Bannister, I. Meller. — ESA, 2007. — P. 99–104.
37. *Rowbotham M.C.* Neuropathic pain: modern algorithm for management // Pain Practice. — 2009. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 10.
38. *Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D.* Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study // Pain. — 2004. — Vol. 110. — P. 697–706.
39. *Rowbotham M.C., Reisner-Keller L.A., Fields H.L.* Both intravenous lidocaine and morphine reduced the pain of postherpetic neuralgia // Neurology. — 1991. — Vol. 41. — P. 1024–1029.
40. *Sindrup S.H.* Clinical pharmacology of antiepileptics and antidepressants in the management of neuropathic pain // In: Pain 2008 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 217–223.
41. *Sindrup S.H., Bach F.W., Madsen C. et al.* Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized controlled trial // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 1284–1289.
42. *Simpson D.A.* Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy // J. Clin. Neuromusc. Dis. — 2001. — Vol. 3. — P. 53–62.

43. *Turan A., Karamanligioglu B., Memis D.* The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy // *Anesth. Analg.* — 2004. — Vol. 98. — P. 1370–1373.
44. *Watkins L.R., Maier S.F.* Neuropatic pain: the immune connection // *Pain: Clinical Updates.* — 2004. — Vol. 12. — № 1. — P. 1–4.

ГЛАВА 9

ОЦЕНКА ОСТРОЙ БОЛИ И РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА НА ХИРУРГИЧЕСКУЮ ТРАВМУ

Многообразие известных современной медицине болевых синдромов определяет особенности их диагностики, подходы к которой различны при острой и хронической боли. Принципы и методы диагностики разных видов хронической боли изложены в специальных руководствах и других публикациях, охватывающих не только оценку характеристик и интенсивности боли, но и психологические, социальные, культуральные, семейные и другие аспекты, влияющие на формирование и поддержание болевых ощущений [2, 3]. При хронической боли широко применяются разнообразные опросники и шкалы, характеризующие тип, интенсивность боли, аффективные, поведенческие нарушения, психологическое состояние, степень дезадаптации и инвалидизации пациента (опросник Мак-Гилла, шкала самооценки Спилберга—Ханина, шкала депрессии Гамильтона и др.).

При острой боли в хирургии первостепенное значение имеют удобные для быстрого практического использования простые способы количественной оценки интенсивности боли в динамике, позволяющие оперативно реагировать принятием мер по ее устранению. Более серьезного подхода требуют такие аспекты хирургической боли, как

прогнозирование реакции пациента на боль и на анальгетические средства, диагностика особых болевых симптомов и состояний, таких как гипо-, гипералгезия, аллодиния, НПБ, хронизация острой послеоперационной боли.

В практической работе принято использовать шкалы количественной оценки интенсивности боли самим пациентом, поскольку любая боль субъективна, а реакция разных пациентов на болевой раздражитель равной интенсивности может широко варьировать и требовать для достижения аналгезии индивидуальных терапевтических подходов.

Наиболее распространены шкалы визуальной и вербальной оценки боли.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой линию длиной 10 см, каждый сантиметр которой соответствует 1 баллу; 0 — отсутствие боли, 10 — максимально возможная боль (рис. 9.1). Пациенту предлагают отметить на шкале силу испытываемой им боли в момент измерения.



Рис. 9.1. Визуально-аналоговая шкала

Шкала вербальных оценок (ШВО) боли. При оценке послеоперационной боли важно определить степень боли пациента не только в покое, но и при движениях, дыхании, кашле, выполнении рекомендуемой лечебной гимнастики. Это имеет большое значение, так как невозможность реализации оперированным пациентом этих видов двигательной активности из-за боли резко повышает вероятность присоединения тяжелых послеоперационных осложнений (гиповентиляция легких, нарушение дренажа бронхов, ателектазы, пневмония, тромбоз вен нижних конечностей, нарушение перистальтики ЖКТ). В связи с этим наиболее актуально оценивать послеоперационную

боль с учетом возможности выполнения пациентом глубокого дыхания, кашля, движений ногами (сгибание, разгибание в коленных, голеностопных суставах). Для этого более информативна уточняющая ШВО, которая используется в собственной практике (табл. 9.1).

Таблица 9.1

Шкала вербальных оценок послеоперационной боли

Баллы ШВО	Интенсивность боли	
	в покое	при движениях
0	Нет	Нет
1	Нет	Слабая
2	Слабая	Умеренная
3	Умеренная	Сильная
4	Сильная	Очень сильная

Интенсивность боли по ШВО оценивают путем опроса пациента. Исходя из представленной таблицы, боль выше 2 баллов означает существенное ограничение выполнения пациентом глубокого дыхания, кашля и других движений и свидетельствует об отсутствии адекватного контроля боли.

Алгометрия, т.е. определение ПБ в ответ на разные виды внешних раздражителей — механический, электрический, температурный, прессорный, представляет большой интерес во многих аспектах — как теоретических, так и практических. ПБ количественно выражается минимальной величиной стимула соответствующей модальности, вызывающего болевое ощущение у человека (например, электрический стимул, выраженный в мА, и т.д.). В отличие от описанных выше субъективных методов оценки боли с помощью визуальных и вербальных шкал, инструментальное болевое тестирование является способом получения объективной информации о болевой реактивности пациента в разных клинических ситуациях или животного в эксперименте. Алгометры разных видов используются

для изучения индивидуальных различий реакции разных людей на болевые раздражители, для прогнозирования интенсивности послеоперационного болевого синдрома, для исследования эффективности разных анальгетических средств и совершенствования терапии острой и хронической боли. Например, серия собственных исследований совместно с другими сотрудниками по использованию метода электросенсометрии и алгометрии (измерение тактильных и болевых порогов в ответ на электрические стимулы нарастающей интенсивности) позволила установить факт значительных индивидуальных различий людей по степени болевой реактивности и выраженности анальгетического эффекта стандартной дозы опиоида фентанила, а также доказать, что кетамин в субанестетической дозе значительно повышает фентаниловую аналгезию по сравнению с использованием той же дозы фентанила в моноварианте [9, 10, 16].

Благодаря использованию алгометрического тестирования в эксперименте и клинике разными авторами уточнены анальгетические свойства не только опиоидных, но и разных неопиоидных средств — агониста α_2 -адренорецепторов клонидина, ингибиторов протеаз аprotинина и трансамина [15]. Установлен факт развития гипералгезии как следствия острой опиоидной (ремифентанил) толерантности и доказана эффективность кетамина и клонидина в устранении гипералгезии [21].

Таким образом, инструментальные методы измерения ПБ дают важную объективную информацию, позволяя уточнять механизмы боли, искать и находить новые возможности оптимизации аналгезии при острой боли с учетом индивидуального подхода к ее достижению. Эти методы имеют важную научную значимость, но их рутинное использование в практической анестезиологии проблематично.

Мониторинг жизненно важных функций на этапах хирургического лечения больных является одним из важнейших элементов оценки реакции на боль главных сис-

тем организма — кровообращения и дыхания — в реальном времени наблюдения. Неустраненная боль выражается гипердинамической реакцией кровообращения (тахикардия, гипертензия), а у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (АГ, ИБС, аритмии сердца) может провоцировать развитие тяжелых осложнений (острая ишемия, инфаркт миокарда, пароксизмы тахикардии, острое нарушение мозгового кровообращения ишемического или геморрагического генеза). Сильная боль, особенно в ранний период после абдоминальных и торакальных операций, может стать причиной неадекватного, поверхностного дыхания и как следствие — гиповентиляции и гипоксемии. Нарушение оксигенации тканей и органов даже в течение короткого периода времени может иметь опасные последствия, особенно для пациентов с ограниченными резервами кардиореспираторной системы, для перенесших обширные хирургические операции с высокой кровопотерей и вторичной анемией. Во избежание развития критических состояний подобного генеза результаты оценки интенсивности послеоперационной боли должны сопоставляться с показателями мониторинга. Наиболее доступны и широко используются мониторы неинвазивного измерения АД, ЧСС, SpO_2 и регистрации ЭКГ, дающие непрерывную информацию на этапах интенсивного наблюдения за пациентом. При недостаточной аналгезии можно наблюдать нарастание ЧСС, повышение АД, ЭКГ-корреляты (появление экстрасистол, ишемии), снижение SpO_2 . Последнее особенно отчетливо проявляется и предшествует изменениям показателей кровообращения у больных, перенесших операции, связанные с нарушением каркасности грудной стенки, и двухполостные операции с широкой диафрагмотомией. В практической работе сопоставление показателей интенсивности боли по ШВО с данными мониторинга дает непрерывную наглядную объективную информацию о качестве обезболивания у больных ОРИТ в ранний послеоперационный период.

Оценка эндокринных, метаболических и иммунных реакций организма при боли представляет прежде всего научный интерес в плане ретроспективного анализа защитного антистрессового эффекта разных средств и методов анестезии и аналгезии. Проведение таких исследований помогает в разработке и совершенствовании анестезиологических технологий.

В качестве основных эндокринных критериев степени реакции организма на травму и боль используют уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (АКТГ, гормон роста, кортизол, альдостерон) и симпатико-адреналовой (катехоламины) систем.

Наиболее традиционным критерием, используемым в анестезиологии, является катаболический гормон кортизол, определяемый в специализированных лабораториях иммуноферментным методом в пробах крови, взятых на этапах операции и/или послеоперационного периода и исследуемых, как правило, в отдаленные сроки с последующей ретроспективной оценкой результатов и их научной трактовкой.

Сложнее оценить связанные с травмой и болью реакции симпатoadреналовой системы. Уровни в крови катехоламинов (норадреналина, выделяющегося на уровне периферических афферентов, и адреналина — продукта мозгового вещества надпочечников) очень изменчивы, поэтому более целесообразно судить о степени активности данной системы по уровню экскреции катехоламинов с мочой, причем порции мочи на этапах исследования должны быть собраны за строго определенные промежутки времени, соответствующие тем, что имели место при фоновом (предоперационном) исследовании. Это сложно осуществить и редко применяется.

Активация синтеза разных гормонов происходит при травме, в том числе хирургической. В частности, медиаторы группы ПГ стимулируют высвобождение гормона роста и пролактина, опосредованно влияющих на метаболизм и иммунитет [14]. Основные нейроэндокринные

метаболические реакции при стрессе характеризуются увеличением секреции катаболических гормонов (кортизол, катехоламины), мобилизацией липидов, снижением секреции анаболических гормонов (прежде всего инсулина), гипергликемией.

Уровень глюкозы крови часто используют в качестве наиболее доступного и простого показателя стресс-реакции в анестезиологии, оценивая его динамику на этапах анестезии, операции и послеоперационного периода по данным анализа в лаборатории экспресс-диагностики отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ). Периоперационный мониторинг уровня гликемии обязателен при больших хирургических операциях, а также у больных с сопутствующим диабетом, поскольку влияние хирургической травмы в этих случаях может приводить к развитию резкой гипергликемии, требующей интенсивной инсулинотерапии, в том числе инфузии глюкозо-инсулино-калиевых растворов. Контроль и коррекция гипергликемии, по данным многих исследователей, позволяют снизить периоперационную летальность и потому необходимы для диагностики и устранения этого проявления повышенной активности катаболических гормонов. После абдоминальных операций повышенный глюконеогенез коррелирует с гипопротеинемией на фоне голодания и катаболизма.

Одним из важнейших направлений современной интенсивной терапии в большой хирургии являются мероприятия по коррекции послеоперационной гипергликемии как следствия стресс-индуцированной гиперпродукции катаболических гормонов (кортизол, эпинефрин, норэпинефрин) и голодания, особенно у пациентов с тяжелыми послеоперационными осложнениями. Эта проблема широко обсуждается в литературе. Катаболическое действие указанных гормонов сопровождается ингибированием секреции инсулина и резистентностью к его эффекту, что требует использования агрессивной инсулинотерапии (внутривенная инфузия глюкозо-калиевых растворов

с инсулином). Показано, что достигаемая при этом нормогликемия считается достоверным критерием снижения летальности [18, 20].

Влияние хирургического вмешательства на *метаболический статус организма* многогранно, как многогранной должна быть и защита от травмы. Вторичные изменения и нарушения метаболизма могут быть следствием периперационных стрессовых реакций системной гемодинамики, изменений органной перфузии и микроциркуляции, нарушения адекватного транспорта и снабжения кислородом тканей. Это приводит к тканевой гипоксии, накоплению лактата, дефициту оснований, тканевому ацидозу, снижению рН. Выраженные изменения такого рода отрицательно влияют на исходы хирургического лечения больных [18].

Важны простые, но клинически значимые показатели, влияющие на качество *оксигенации тканей организма*: уровень гемоглобина и число эритроцитов (переносчики кислорода), состояние легочной вентиляции и центральной гемодинамики (доставка и транспорт кислорода). Для обеспечения нормального кислородного статуса организма боль у оперированного больного должна быть устранена во избежание ограничения вентиляции легких и стрессовых реакций кровообращения; анемия (постгеморрагическая, гемодилюционная) должна быть компенсирована, гипотензия любого генеза должна быть предотвращена или устранена.

Считают, что периперационная трансфузия эритроцитов редко показана при концентрации гемоглобина выше 100 г/л и обязательна при показателе 60–70 г/л и ниже, а у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска — при показателях гемоглобина 80–100 г/л и гематокрита ниже 28% [19].

Стандартный неинвазивный мониторинг в сочетании с мониторингом гемоглобина, гематокрита, КОС в большинстве случаев достаточны для суждения о снабжении организма кислородом. Более сложные инвазивные ис-

следования центральной гемодинамики, транспорта и утилизации кислорода обычно используются в специализированных, прежде всего кардиохирургических, учреждениях (отделениях).

Мониторинг кислотно-основного статуса организма следует считать необходимым компонентом периоперационного ведения пациента в хирургических учреждениях. Тенденция к метаболическому ацидозу, снижение pH, рост дефицита оснований являются опасными симптомами, требуют диагностики и устранения вызвавших их причин. Исследование газов крови, КОС информативно и доступно в ОАРИТ с лабораторией экспресс-диагностики.

Уровень лактата в крови служит дополнительным критерием адекватности тканевого метаболизма. Он повышается либо при увеличении продукции лактата в тканях, либо при снижении его клиренса. Увеличение лактата в крови не обязательно указывает на недостаточную оксигенацию тканей и может быть связано также с активацией анаэробного обмена. Уровень лактата выше 4 ммоль/л ассоциируют с ухудшением выживаемости хирургических пациентов [18]. В условиях тканевой, органной гипоперфузии и системной воспалительной реакции гиперлактаемия прогнозирует риск летального исхода.

Реакции иммунной системы, связанные с травмой и болью, в значительной степени обусловлены депрессивным действием катаболических гормонов на гуморальное и клеточное звенья иммунитета. Наряду с этим следует иметь в виду более сложные механизмы взаимодействия между иммунной, нервной, эндокринной системами при боли, осуществляемые при участии цитокинов, гормональных и нейротрансмиттерных рецепторов, болевых нейротрансмиттеров, эндогенных опиоидов. Эти механизмы сложны и находятся в стадии изучения, как и возможности их модуляции с помощью разных антиноцицептивных средств. Трудно назвать конкретные клинически значимые критерии оценки состояния иммунного статуса, доступные для динамического наблюдения и не требующие сложных

лабораторных исследований. Неблагоприятным признаком, указывающим на снижение реактивности организма, является уменьшение содержания в крови лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, нередко наблюдающееся, например, у контингента больных с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями, в том числе подлежащих повторным санирующим операциям, а также у онкологических больных с местно-распространенным и метастатическим раком, у ослабленных, истощенных пациентов. При выполнении подобным пациентам специальных исследований состояния гуморального, клеточного иммунитета и окислительно-антиокислительного статуса уже в предоперационном периоде выявляется дисбаланс между звеньями иммунной и окислительно-антиокислительной систем, усиливающийся в раннем послеоперационном периоде вплоть до истощения факторов иммунной и антиокислительной защиты [4]. Иммунодефицит и тенденция к окислительному стрессу особенно резко выражены у больных в критическом состоянии, обусловленном массивной кровопотерей, тяжелыми послеоперационными осложнениями и др. Это резко повышает риск повторных операций у таких пациентов и ставит проблему оптимальной диагностики, профилактики и активной антиоксидантной и иммунотерапии [8, 17].

Диагностика, интерпретация и коррекция нарушений разных показателей гуморального, клеточного иммунитета, каскада цитокинов, маркеров системной воспалительной реакции у хирургических больных на этапах лечения сложны и находятся в стадии изучения [1]. Все эти звенья гомеостаза участвуют и в реализации механизмов боли. Сложные диагностические исследования, выполняемые в специализированных лабораториях для изучения этих процессов, малодоступны для клинической практики, но имеют большое научное значение и нацеливают анестезиологов-реаниматологов на важность учета роли иммунной, цитокиновой и окислительно-антиокислительной систем в преодолении последствий хирургической трав-

мы и в исходах хирургического лечения в целом. Такие специальные исследования начинают выполнять на базе отделений анестезиологии и реанимации, понимая их высокую значимость [5, 13].

Нутритивный статус пациента существенно влияет на состояние естественной резистентности организма, особенно в условиях экстремальных воздействий. Большая хирургия сопряжена с массивной травмой тканей и, помимо адекватного интра- и послеоперационного обезболивания, организму пациента требуется поддержание энергетического потенциала, достаточного для нормального течения репаративных процессов, особенно при вынужденном голодании после многих операций. Механизмы боли, воспаления, эндокринных, метаболических и иммунных реакций при травме тканей тесно связаны между собой, и в условиях катаболизма и белково-энергетической недостаточности собственные компенсаторные реакции организма могут оказаться недостаточными для неосложненного заживления ран.

Некорригированная предоперационная нутритивная недостаточность опасна серьезными последствиями на этапах хирургического лечения пациента: падением энергетического субстрата и иммунитета, обострением хронических заболеваний, ухудшением репаративных процессов, развитием гнойно-септических осложнений, увеличением летальности [6, 7, 11]. Поэтому объективизация степени нутритивной недостаточности и ее коррекция важны для адекватного преодоления организмом последствий хирургической травмы.

Собственная практика убеждает в том, что наиболее выраженными расстройствами сопровождается значительная потеря массы тела за короткий срок: более 5% за последний месяц, 15% за 3 мес., что при средней массе тела 70 кг составляет 3,5 и 10,5 кг соответственно. У онкологических больных с быстро нарастающей дисфагией при опухолях верхнего отдела пищеварительного тракта встречаются случаи потери до 30 кг массы тела за последние 2–3 мес.

Обследование выявляет у таких пациентов наряду с клиникой алиментарного истощения, астении, депрессии и психологической анорексии анемию, лейкопению до $2,5 \times 10^9$, лимфоцитопению 5–15%, тромбоцитопению $(40-60) \times 10^9$, выраженную иммуносупрессию, активацию окислительных процессов, дефицит антиоксидантной защиты. При этом уровень общего белка крови может быть удовлетворительным на фоне сопутствующей гиповолемии, но выявляется диспротеинемия, гипоальбуминемия [12]. Плановые хирургические операции у подобного контингента больных должны выполняться только после предварительной коррекции нутритивной и энергетической недостаточности. Нутритивная периоперационная поддержка проводится по общим принципам. Предпочтителен энтеральный путь введения изо- или гиперкалорических питательных смесей (при невозможности приема питания через рот введение осуществляется через назогастральный зонд или через сформированную пункционным эндоскопическим способом гастростому, еюностому). При нарушениях функции ЖКТ назначается парентеральное питание.

Суточная энергетическая потребность пациента с периоперационной нутритивной недостаточностью должна составлять не менее 40 ккал/кг/сут. Преоперационная энтеральная нутритивная поддержка с обеспечением указанной суточной потребности, по данным собственного опыта, позволяет в течение 1–2 нед. остановить потерю массы тела, достичь ее увеличения на 2–5 кг, устранить панцитопению и дисбаланс показателей иммунной и окислительно-антиокислительной систем, значительно улучшить физический, психологический статус и общий тонус пациентов, их настрой на благоприятный исход операции. Энтеральное питание возобновляется с 1–2-х суток после операции. Выполненный статистический анализ показал, что внедрение периоперационной нутритивной поддержки в повседневную практику позволило уменьшить общее число послеоперационных осложнений в 3 раза (в том чис-

ле гнойно-воспалительных почти в два раза) по сравнению с периодом до регулярного использования этой тактики.

Таким образом, периоперационный контроль и оптимизация нутритивно-энергетического статуса пациента, особенно в большой хирургии, связанной с повышенными энергетическими потребностями организма больного, а нередко и с вынужденным голоданием, имеет большое значение в улучшении исходов операции.

Учитывая все изложенное, боль, обусловленная оперативным вмешательством, служит только одним из проявлений последствий хирургической травмы, а в интраоперационном ведении пациента и его послеоперационной реабилитации оценка и устранение боли должны идти параллельно с реализацией стратегии профилактики и коррекции органных дисфункций, нарушений метаболизма и иммунитета, обеспечения нутритивных и энергетических потребностей организма, непосредственно влияющих на исход операции. Концепция так называемой *fast-track* хирургии включает не только совершенствование технологий мультимодальной аналгезии, но и мультимодальные реабилитационные режимы по профилактике и коррекции изменений гомеостаза, связанных с операцией, анестезией, их осложнениями и сопутствующими явлениями (гипотермия, иммобилизация, голодание, гипо(гипер)волемиа, нарушение функции ЖКТ, метаболические сдвиги и др.) [20, 22].

В повседневной практике работы ОАРИТ использование всего комплекса методов оценки периоперационных нарушений гомеостаза, включая иммунный и окислительно-антиокислительный статус, нереально и в большинстве случаев нецелесообразно, особенно при операциях малого и среднего объема у неосложненного контингента больных. Для больших операций можно выделить наиболее рациональный, доступный и достаточно информативный перечень диагностических критериев, динамика которых дает возможность своевременно уловить опасные тенденции и при необходимости провести дополни-

тельные обследования. Этот перечень включает: неинвазивный мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, SpO_2 , капнометрию; общий и биохимический анализ крови; КОС, газы крови, электролиты (калий, натрий) плазмы крови; центральное венозное давление (ЦВД); термометрию; оценку интенсивности боли; учет диуреза, объема отделяемого по дренажам и назогастральному зонду; регистрацию любых клинических изменений психических и моторных функций (оптимально — использование мониторов глубины седации и анестезии).

В особых ситуациях и в специализированных областях хирургии и анестезиологии-реаниматологии этот перечень расширяется, включая применение инвазивных методов исследования функций кровообращения, дыхания, ЦНС.

Литература

1. Афанасьева А.Н., Одинова И.Н., Удут В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // Анестезиол. и реаниматол. — 2007. — № 4. — С. 67–71.
2. Боль: Руководство для врачей и студентов / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 39–66.
3. Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — С. 76–88.
4. Донскова Ю.С., Осипова Н.А., Якубовская Р.И. и др. Состояние антиокислительной и иммунной систем у онкологических больных на этапах хирургического лечения с интраоперационной радиотерапией // Анестезиол. и реаниматол. — 2004. — № 3. — С. 67–70.
5. Китиашвили И.З., Власов А.С., Парфенов В.Д. и др. Влияние различных методов анестезии на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа при гистерэктомии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2010. — Т. 4. — № 3. — С. 18–26.
6. Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка в многопрофильном стационаре. — М., 2001.
7. Малышев В.Д., Савин Ю.Н. Нутритивная поддержка // В кн.: Интенсивная терапия / Под ред. В.Д. Малышева. — М.: Медицина, 2002. — С. 410–418.
8. Немцова Е.Р., Эделева Н.В., Осипова Н.А. и др. Лапрот — новый препарат детоксигирующего, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия // Российский онкологический журнал. — 2006. — № 4. — С. 29–33.

9. *Осипова Н.А., Абрамов Ю.Б., Ефимова Н.В. и др.* Объективная оценка анальгетического эффекта фентанила и некоторые факторы, влияющие на эффективность анальгетика // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1984. — № 2. — С. 44–48.
10. *Осипова Н.А., Абрамов Ю.Б., Рыбакова Л.В. и др.* Сенсометрия в оценке эффективности премедикации // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1984. — № 1. — С. 53–57.
11. *Осипова Н.А., Исаков В.А., Панкратова М.А., Украинцев С.Е.* Клинические рекомендации по организации энтерального питания онкологических больных в лечебно-профилактических учреждениях. — М., 2010. — 20 с.
12. *Осипова Н.А., Решетов И.В., Соколов В.В. и др.* Энтеральная нутритивная поддержка в хирургии опухолей головы и шеи // *Онкохирургия.* — 2010. — Т. 2. — № 4. — С. 22–25.
13. *Попова Н.Н.* Эффективность применения иммуностимулятора и антиоксиданта в предоперационной интенсивной терапии у больных колоректальным раком: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010.
14. *Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Князькин И.В., Кветной И.М.* Боль: молекулярная нейроиммуноэндокринология и клиническая патофизиология. — СПб., 2006. — С. 20–42.
15. *Пырегов А.В., Аляутдин Р.Н., Петров В.Е. и др.* Экспериментальные исследования анальгетической активности фентанила и неопиоидных средств: клонидина, исрадипина и ингибиторов протеаз // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2007. — № 2. — С. 60–63.
16. *Сергиенко С.И.* Индивидуальная вариабельность эффекта наркотических анальгетиков и ее значение в выборе метода общей анестезии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.
17. *Эделева Н.В., Осипова Н.А., Немцова Е.Р. и др.* Роль церрулоплазмينا в комплексной интенсивной терапии тяжелых постгеморрагических осложнений в онкохирургии // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2005. — № 5. — С. 44–49.
18. *Buhre W., Rex S.* Using metabolic monitoring to adjust therapy // *Euroanaesthesia. Vienna, Austria, May 2005. Refresher Course Lectures.* — ESA. — P. 175–178.
19. *Habler O., Pape A., Meier J., Zwibler B.* Perioperative limits of anaemia // *Euroanaesthesia 2005. Vienna, Austria, May 2005. Refresher Course Lectures.* — ESA. — P. 179–182.
20. *Kehlet H.* Fast-track surgery. The role of the anaesthesiologist and perioperative pain management // *Euroanaesthesia 2007. München, Germany. Refresher Course Lectures.* — ESA, 2007. — P. 153–155.
21. *Koppert W.* Opioid-induced hyperalgesia in human pain models // *Pain Practice. 4th World Congress World Institute of Pain, 2007.* — P. 6–7.
22. *Rawal N.* Postoperative analgesia and patient outcome // *Euroanaesthesia 2007. München, Germany. Refresher Course Lectures.* — ESA, 2007. — P. 157–159.

ГЛАВА 10

ОСНОВЫ ПРЕВЕНТИВНОЙ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ

Представление об анестезии как способе устранения боли и сознания пациента на период выполнения хирургического вмешательства применительно к современной хирургии не отражает тот круг задач, которые стоят перед анестезиологией-реаниматологией в свете изложенных выше представлений о патофизиологических процессах, развивающихся при травме тканей, сопровождающейся немедленной местной продукцией медиаторов боли и воспаления (цитокины, TNF, ПГ, брадикинин и др.) и запуском восходящего потока болевой импульсации к центральным нервным структурам. При небольшом масштабе травмы эти процессы носят преимущественно локальный характер с дальнейшим естественным и неосложненным течением заживления раны. Обширные операции, особенно в сочетании с дополнительными физическими воздействиями, широко используемыми в онкохирургии (фотодинамическая терапия, радиочастотная термоабляция, интраоперационная лучевая терапия и др.), приводят к массивному сочетанному повреждению тканей, нередко сопровождаются массивной кровопотерей, ишемией и реперфузией тканей и органов.

Чрезмерная продукция в поврежденных тканях факторов боли, воспаления и отека может осложнять течение местных репаративных процессов, приводит к повышению возбудимости (сенситизации) болевых нервных окончаний, развитию периферической гипералгезии с мощным восходящим потоком болевой импульсации к центральным структурам спинного мозга, активации сегментарных нейротрансмиттерных механизмов боли (центральная сенситизация и гипералгезия). Основные трансммиттеры, ответственные за эти процессы — глутамат (агонист NMDA-рецепторов), ПГ, NK, NO, вызывают и поддерживают возбуждение центральных болевых структур, что может проявляться после операции сильным персистирующим, трудно купируемым традиционными анальгетическими средствами болевым синдромом [14]. Традиционные средства общей и регионарной анестезии способны только частично подавлять трансмиссию боли, действуя на отдельные ее звенья. Так, опиоидные анальгетики тормозят пре- и постсинаптическую передачу болевой импульсации на сегментарном уровне; общие анестетики устраняют ощущение боли, существенно не влияя на саму ноцицептивную импульсацию, связанные с ней иммунные, эндокринные и вегетативные реакции; регионарная анестезия может быть недостаточно полной для блокады всей иннервации зоны оперативного вмешательства и сопряжена с серьезными побочными эффектами [8, 13].

Представляет серьезную проблему поиск путей оптимизации периода выведения пациента из ОА на основе мощного опиоида фентанила и его производных, характеризующегося дестабилизацией состояния оперированного пациента: быстрым восстановлением и обострением болевой чувствительности (гипералгезия), психомоторным возбуждением, нежелательными энергозатратами, гипердинамической реакцией кровообращения. Все указанное служит проявлением прекращения введения опиоида, т.е. синдрома отмены опиоида (так называемая острая опиоидная толерантность) [5, 27].

Таким образом, традиционные средства общей и регионарной анестезии и аналгезии позволяют выключить ощущение боли, эмоции и сознание пациента, создать тот или иной уровень торможения болевой импульсации во время обширных вмешательств, но они не могут полностью оградить организм от массивной сочетанной операционной травмы и сами по себе могут оказаться источником побочных эффектов и дестабилизации состояния больного. Это диктует необходимость более глобального подхода к анестезиологическому пособию — не просто как к «методу анестезии», а как к технологии обеспечения надежной и безопасной для пациента АЗ от местных и системных расстройств и осложнений, связанных с действием операционной травмы и используемых сильнодействующих средств анестезии и аналгезии. Для этого необходимы дополнительные лечебно-профилактические средства, способные уменьшить неблагоприятные последствия операционной травмы, с одной стороны, и нивелировать недостатки средств анестезии — с другой.

Боль и воспаление при травме тканей и органов — два основных процесса, определяющих исход повреждения. В то время как боль определенным образом контролируется традиционными средствами анестезии и аналгезии, состояние воспалительных процессов в поврежденных тканях и возможности их оптимальной модуляции исследованы недостаточно, что представляет сложную, но очень актуальную проблему.

Избыточное местное воспаление и отек оперированных тканей и органов могут стать причиной несостоятельности швов, присоединения инфекции.

В условиях обширной хирургической травмы, особенно в сочетании с лучевым или фотодинамическим воздействием на рану у онкологических больных после удаления опухоли и расширенных лимфодиссекций, местная воспалительная реакция наиболее выражена и опасна развитием чрезмерного отека, нарушающего микроциркуляцию и оксигенацию тканей. Это приводит к накоплению в них

недоокисленных продуктов, переходу на анаэробный путь метаболизма, развитию окислительного стресса, ухудшению репаративных процессов. Избыточная местная продукция факторов воспаления (цитокины, ПГ, кинины), выделяющихся в физиологических условиях в минимальных количествах и в норме не поступающих в кровь, сопровождается их значительным выделением в кровяное русло с развитием СВР. Цитокины являются инициатором дисфункции сосудистого эндотелия, активаторами свертывания и тромбообразования в микроциркуляторном русле, что усиливает нарушение кровоснабжения тканей; окислительный стресс приводит к органным дисфункциям с возможным исходом в полиорганную недостаточность. Поэтому одно из наиболее перспективных направлений современной науки — клиническая объективизация уровня цитокинов в крови при травме и поиск путей рациональной модуляции местной и общей воспалительной реакции [1, 18].

В последние годы достигнуты определенные успехи в повышении эффективности АЗ благодаря введению в схему анестезии и послеоперационной анальгезии дополнительных компонентов, способных тормозить синтез медиаторов боли и воспаления на уровне тканей и/или спинальных структур (НПВП, ингибиторы кининогенеза, парацетамол). Исследуются возможности предотвращения центральной сенситизации и гипералгезии, обусловленных недостаточной блокадой афферентной импульсации и острой опиоидной толерантностью, что и провоцирует синтез вышеуказанных активирующих нейротрансмиттеров в центральных структурах спинного мозга.

Сложные, многообразные механизмы формирования боли и воспаления определяют основное направление современных исследований и лежат в основе необходимости соблюдения следующих принципов в достижении адекватной интра- и послеоперационной АЗ:

- *мультимодальность АЗ*, т.е. целенаправленное использование комплекса средств, тормозящих ноци-

цептивные механизмы всех уровней, не поддающиеся действию традиционных средств анестезии и анальгезии;

- *превентивный характер АЗ*, т.е. создание адекватного уровня АЗ до начала действия операционной травмы и постоянное его поддержание во время операции с помощью средств, тормозящих механизмы боли, воспаления, сенситизации и гипералгезии в зонах травмы, ноцицептивной афферентации и соответствующих центральных структур;
- *непрерывное поддержание мультимодальной АЗ после окончания анестезии в течение всего послеоперационного периода* во избежание «прорывов» послеоперационной боли, связанных с ними расстройств и развития хронического послеоперационного болевого синдрома;
- *дифференцированный подход* к выбору антиноцицептивных компонентов в зависимости от типа оперативного вмешательства и состояния пациента.

Собственный положительный опыт практической реализации этих принципов превышает 20 лет, он отражен в предшествующих публикациях и обобщен в последующих клинических главах данного руководства. Значимость понятий «превентивная мультимодальная анестезия», «периферическая и центральная сенситизация и гипералгезия», «мультимодальная послеоперационная анальгезия» отражена в международной программе профессионального образования по боли и анальгезии [13] и материалах регулярно проходящих международных научных форумов по этим проблемам.

Рассмотрим патогенетически обоснованные средства и способы реализации указанных принципов подробнее.

Мультимодальность АЗ при хирургических вмешательствах предусматривает охват всех уровней ноцицептивной импульсации — от периферических нервных окончаний (рецепторов) до высших отделов ЦНС (коры головного мозга), ответственных за сознательное ощущение

ние боли при недостаточной блокаде ноцицептивного потока.

Защита периферического звена ноцицепции может быть осуществлена средствами, тормозящими невральную сенсорную активность в поврежденных тканях.

Для фармакологического подавления активности ноцицепторов, согласно многочисленным исследованиям, целесообразно использовать *ингибиторы периферических медиаторов боли и воспаления: ингибитор синтеза простагландинов (НПВП) и ингибитор кининогенеза (апротинин, транексам)*. Другим эффективным способом блокады периферических афферентов в ране является *местная инфильтрационная анестезия*, однако ее действие ограничено во времени. В последнее время в связи с появлением новых местных анестетиков продленного действия и технологий длительного поддержания инфузионной инфильтрационной местной анестезии через введенный в ткани катетер, этот метод может получить более широкое распространение. Есть сведения о значительном улучшении качества послеоперационного обезболивания и снижении потребности в опиоидном анальгетике при периоперационном использовании местных анестетиков для блокады как соматической периферической иннервации путем инфильтрации ран после урологических, торакальных и других операций [11, 20], так и висцеральных периферических нервных окончаний с помощью внутримышечного периоперационного введения местного анестетика при абдоминальных и торакальных операциях [12, 17].

Для инфильтрации мягких тканей раны используют, например, 0,25–0,5% раствор бупивакаина 40–20 мл, для внутримышечного введения — 0,25% раствор ропивакаина 50 мл.

Ограничение так называемого ноцицептивного входа от зоны травмы и воспаления тканей к центральным структурам с помощью НПВП или местной анестезии имеет важное значение благодаря снижению периферической сенситизации или уменьшению и даже прекращению вос-

ходящей болевой импульсации. Однако ноцицептивный вход не единственный активатор ноцицептивных процессов в ЦНС, которые инициируются также гуморальным путем через систему интерлейкинов, взаимодействующих с разными проноцицептивными и противовоспалительными трансмитами в ноцицептивных путях, что приводит, в частности, к дисрегуляции ЦОГ-2 в ЦНС. Местная анестезия и НПВП не ингибируют центральную ЦОГ-2 [25], что может быть достигнуто дополнительным использованием ингибитора центральной ЦОГ-2 (таким свойством обладает, например, парацетамол [см. главу 4, п. 4.4 «Парацетамол»]).

Естественно предположить, что степень полноты периферической ноцицептивной блокады с помощью препаратов системного или местного действия зависит от многих факторов и прежде всего от масштабов и продолжительности травмы. Эта блокада может оказаться неполной, частичной при обширном и длительном вмешательстве, а ее подкрепление может лимитироваться допустимыми дозами НПВП или местного анестетика и, напротив, при малом вмешательстве достаточно, например, только одной инфильтрационной анестезии для полностью безболезненного его выполнения. Но в любом случае предусмотренное и реализованное торможение периферического звена ноцицепции следует рассматривать как существенный вклад или даже единственный фактор создания стабильной АЗ благодаря экранированию центральных структур от потока болевой импульсации, инициирующей развитие процессов центральной сенситизации и гипералгезии, отражающих недостаточную АЗ.

На спинальном уровне требуется учет множественных механизмов, участвующих не только в процессе ноцицепции, но и (в случае ее недостаточного торможения в условиях мощного повреждающего воздействия) в формировании центральной сенситизации и гипералгезии.

Главными средствами блокады ноцицепции центрального (спинального) уровня традиционно считают опиои-

ды и нейроаксиальные блокады. На уровне современных знаний их можно рассматривать как основные, базисные, но не единственные средства центральной АЗ в большой хирургии, даже если они используются вместе.

К основным недостаткам опиоидных анальгетиков относят подробно рассмотренные в соответствующих разделах опиоидную толерантность и гипералгезию.

Определенные ограничения есть и у центральных блокад, особенно если это касается торакального уровня оперативных вмешательств, при которых в перцепцию боли включены разнообразные ноцицептивные афферентные пути. В результате в ЦНС конвергируются сигналы от соматических (межреберных) нервов, диафрагмальных, краνιαльных (вагус), симпатической и парасимпатической нервной системы, плечевого сплетения, поэтому регионарная блокада (в том числе постоянное поддержание эпидуральной анестезии) сама по себе недостаточна для полного подавления болевой импульсации и предотвращения центральной сенситизации, что подтверждает регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов при стимуляции торакальных дерматомов [15, 25]. Использованию местных анестетиков для разного вида невралных блокад, в том числе вновь возрождаемой инфильтрационной анестезии зоны операционной раны, принадлежит важное место в ограничении ноцицептивного потока к центральным структурам, причем, согласно новейшим исследованиям, наиболее безопасны и не менее эффективны, чем нейроаксиальные, разные варианты продленных периферических блокад: инфильтрационная местная анестезия, интраабдоминальная, интраплевральная, внутрисуставная (блокирующие травматическую активацию ноцицепторов), разные проводниковые блокады, тормозящие передачу ноцицепции по нервным стволам [2, 10, 17, 21].

Все исследователи сходятся во мнении, что *для надежной защиты спинальных структур от ноцицептивной активации, сенситизации и гипералгезии в большой хирургии необходим более широкий перечень средств, чем местные*

анестетики, НПВП и опиоиды, имеющие рассмотренные выше ограничения в условиях мощной и длительно действующей травмы. Главным по значимости и вполне доступным компонентом из этого перечня является *антагонист NMDA-рецепторов кетамин в специальных дозах* как основное средство, препятствующее развитию центральной сенситизации, острой опиоидной толерантности и гипералгезии, что подробно рассмотрено в главе 5, раздел «Кетамин».

В перечень дополнительных компонентов мульти-модальной анестезии и аналгезии для оптимизации центральной антиноцицептивной защиты могут быть включены также *парацетамол/перфалган (ингибитор ЦОГ-2 на сегментарном уровне)*, *агонист α_2 -адренорецепторов клонидин* (для стабилизации гемодинамики, повышения эффективности, снижения дозы опиоида и толерантности к нему), *антиконвульсант габапентин или прегабалин*, особенно в случаях опасности развития послеоперационного нейропатического болевого синдрома [3, 4, 7, 14, 24]. Особые свойства этих препаратов описаны в соответствующих разделах.

В реальной практике почти никогда не приходится применять весь указанный перечень антиноцицептивных средств. Часть из них (α_2 -адреноагонист, антиконвульсант) показаны в основном в особых ситуациях, хотя их успешно используют и при обычных операциях в целях ограничения доз опиоидных анальгетиков и связанных с ними побочных эффектов.

Реестр средств защиты от боли и ее последствий должен быть достаточно широким, чтобы иметь возможность оптимального выбора конкретных из них с учетом не только масштабов и вида оперативного вмешательства, но и особенностей пациента, нередко диктующих противопоказания к ряду лекарств, которым надо найти замену.

Защита на уровне высших отделов ЦНС предусматривает пред- и интраоперационное использование *психотропных, гипнотических средств, общих анестетиков*

в целях устранения связанных с болью эмоциональных реакций и сознания. В отличие от рассмотренных выше антиноцицептивных препаратов разного механизма действия, *данная группа средств проявляет преимущественно неспецифическое анальгетическое действие* за счет снижения или устранения сознательного болевого ощущения, тормозя активность корковых и подкорковых структур. На этапе премедикации главная роль принадлежит *транквилизатору бензодиазепинового ряда*, предотвращающему ситуационную стрессовую реакцию при поступлении пациента в операционную, способствующему стабилизации показателей кровообращения и снижению болевой реактивности, а именно — достоверному повышению ПБ по сравнению с исходным по данным сенсометрического тестирования (на 58%), что создает благоприятные условия для начала ОА [6, 9]. В приведенных исследованиях показано также, что при внутривенном введении транквилизатора (диазепам 0,12 мг/кг) и достижении транквилизации средней степени неспецифическая аналгезия усиливается, ПБ возрастает на 244% от исходного. В отличие от транквилизатора, нейролептик дроперидол, по данным этих исследований, не оказывает столь благоприятного психотропного действия и достоверно не изменяет ПБ, хотя способствует вегетативной стабилизации. В связи с изложенным бензодиазепиновый транквилизатор (мидазолам, диазепам) следует считать оптимальным психотропным компонентом преданркозной подготовки, вносящим определенный вклад в АЗ пациента, подавляя эмоциональный компонент боли, а также повышая эффективность опиоидного анальгетика и общих анестетиков, способствуя снижению их доз.

Для *общих анестетиков* характерны прежде всего дозозависимая седация/потеря сознания, амнезия, отсутствие сознательного ощущения боли и воспоминаний о ней даже в случае неадекватной АЗ во время операции, тогда как ноцицептивная система всех уровней реагирует на травму всеми своими механизмами, и боль может закрепиться в ее

«памяти», проявившись в дальнейшем хронически персистирующими болевыми и патологическими сенсорными ощущениями.

Ведущим теоретиком науки о боли Р. Мелзаком введено понятие «нейроматрикс боли» — матрикс угрозы, представляющий собой суперсистему, конвергирующую все виды раздражителей, генерирующую защитные ответные реакции разного рода, включая боль, страх, сенсомоторные дисфункции, болевое поведение, стресс, страдания, разнообразные реакции физиологических систем организма, в том числе течение воспалительных, раневых процессов [22]. Столь глобальная значимость болевой системы для организма подчеркивает важность ее целенаправленного экранирования от тех воздействий, которые ожидаемы и предсказуемы по масштабам и временному фактору, как это имеет место в плановой хирургии.

Ясно, что общие анестетики не могут рассматриваться как полноценные антиноцицептивные средства, пригодные в моноварианте для анестезии при операциях даже небольшой травматичности, и, выступая в качестве гипнотического компонента АЗ, нуждаются в сочетании с антиноцицептивными компонентами системного и/или регионарного действия, выбор которых осуществляется согласно рассмотренному выше принципу мультимодальности. Подробнее об общих анестетиках см. в главе 6.

Превентивный характер АЗ означает, что создание адекватной антиноцицептивной защиты должно предшествовать, опережать действие операционной травмы. Речь идет не только об этапе начала операции, когда делается первый разрез кожи, запускающий афферентный ноцицептивный поток, если не осуществлена его блокада от периферических рецепторов до структур спинного мозга средствами, рассмотренными в разделе «Мультимодальность АЗ». Превентивная АЗ должна поддерживаться на протяжении всего вмешательства, с учетом продолжающегося расширения зоны и интенсивности травмы соматических, висцеральных ноцицепторов, нервов, нервных

сплетений. Необходимо превентивное увеличение доз всех интраоперационных антиноцицептивных компонентов перед очередным этапом эскалации травмы. В этом аспекте важно постоянное наблюдение анестезиолога за ходом операции, контакт и взаимодействие с хирургом. В большой хирургии особенно важна непрерывность поддержания адекватной АЗ, без периодов ее ослабления, чреватых дестабилизацией состояния больного, развитием центральной сенситизации, гипералгезии и сильного послеоперационного болевого синдрома. В этом отношении полезны разные регионарные блокады, способные длительно тормозить афферентную болевую импульсацию и дополняемые системными антиноцицептивными средствами в случае их неполной эффективности. При наличии ограничений или невозможности проведения регионарной блокады как компонента мультимодальной АЗ универсальной является системная мультимодальная АЗ, осуществляемая в рутинном варианте внутривенным введением повторных болюсных доз антиноцицептивных средств — фентанила, кетамина, ингибитора кининогенеза, что может создавать «колебательный» характер АЗ, с периодами ее усиления и ослабления. Оптимальным следует признать непрерывное автоматическое введение этих препаратов в расчетных дозах, но это сложно реализовать технически из-за необходимости отдельного венозного доступа для каждого из них.

Собственная практика показывает, что стабильность системной АЗ достигается и при болюсном варианте ее поддержания хорошо подготовленной анестезиологической бригадой: медсестра-анестезист выполняет болюсные инъекции этих препаратов в установленных анестезиологом дозах через установленные им промежутки времени, пока не последует распоряжение об изменении доз и интервалов между ними.

Подробно технические аспекты мультимодальных методов АЗ рассматриваются в клинических главах.

Непрерывное поддержание АЗ в послеоперационном периоде должно быть обеспечено пациенту с момента окон-

чания операции и ОА, когда прекращается введение общих анестетиков и системных антиноцицептивных средств с возможным развитием острой опиоидной толерантности, гипералгезии и последующего сильного послеоперационного болевого синдрома. Эта задача облегчается в случаях использования сочетанной анестезии с полноценной регионарной блокадой зоны оперативного вмешательства, позволяющей существенно снизить интраоперационную дозу фентанила, смягчить проявления отмены наркотика при выведении пациента из ОА, продлить регионарную блокаду, сочетая ее по показаниям с системным введением неопиоидных и опиоидных анальгетиков. В большой хирургии для этой цели используют нейроаксиальные блокады. В реальной практике по некоторым причинам, связанным с особенностями пациента, характером и течением операции, техническими проблемами, их проведение не всегда возможно, либо требует ограничения доз местного анестетика, приводящего к ухудшению качества сенсорной блокады.

Ранний послеоперационный период является четким индикатором полноты соблюдения принципов мультимодальности, правильного выбора и использования компонентов мультимодальной АЗ в превентивном режиме.

Критериями оптимального результата следует считать своевременный спокойный выход пациента из ОА, отсутствие болевых ощущений, гемодинамических, психомоторных и респираторных нарушений с дальнейшим поддержанием адекватной аналгезии и стабильного состояния пациента в течение всего послеоперационного периода.

Конкретная дифференцированная тактика превентивной мультимодальной периоперационной АЗ в разных областях хирургии изложена в последующих главах.

Дифференцированный подход к выбору средств мультимодальной антиноцицептивной защиты определяется особенностями предстоящего оперативного вмешательства (объем, травматичность, локализация, продолжительность, потребность в тотальной миорелаксации и др.)

и состояния пациента (операционно-анестезиологический риск, противопоказания или непереносимость конкретных компонентов АЗ). Этот выбор должен обеспечить полноценную АЗ, адекватную операционной травме и безопасную для пациента.

Малые поверхностные кратковременные операции, в том числе и амбулаторные, у неосложненного контингента больных могут быть выполнены в условиях инфльтрационной местной или проводниковой анестезии с дальнейшим назначением, по показаниям, одного из неопиоидных анальгетиков.

Для широко распространенных неполостных операций среднего объема и продолжительности (от 30 мин до 2 ч), таких как чресвлагалищные гинекологические, операции на молочной железе, конечностях, может быть избрана либо мультимодальная ТВА с сохранением СД пациента (ее варианты представлены в главе 11), либо регионарная (спинальная, невральная блокада в сочетании с внутривенной аналгоседацией), также с сохранением СД пациента (см. главы 12, 14).

При травматичных абдоминальных, торакоабдоминальных, торакальных, ортопедических операциях необходима мультимодальная общая или сочетанная с эпидуральной анестезия с ИВЛ и использование широкого комплекса средств АЗ разных уровней, описанных выше. Конкретные детали этих методов анестезии рассматриваются в клинических главах книги.

Для операций, которые будут сопровождаться травмой и/или пересечением крупных нервных структур, должна быть использована специальная тактика АЗ, направленная на профилактику, лечение и исключение хронизации наиболее тяжелого варианта послеоперационного болевого синдрома — нейропатического, в том числе фантомного. Эта тактика предусматривает введение в схему предоперационной подготовки, интра- и послеоперационной анальгетической терапии антинейропатических средств, прежде

всего антиконвульсанта (габапентин или прегабалин), кетамина в специальных дозах, по показаниям — блокатора кальциевых каналов, антидепрессанта (амитриптилин). Длительное (до 3 лет) наблюдение за онкологическими больными, перенесшими ампутации конечностей, показало высокую эффективность данной тактики — ФБС не развивался (см. главу 13).

Индивидуальный выбор компонентов анестезиологической защиты может потребоваться в связи с наличием у пациента установленной непереносимости и других противопоказаний к тому или иному из рассмотренных оптимальных средств АЗ, которое должно быть исключено из схемы анестезии. Истинная непереносимость с развитием тяжелой аллергической реакции в ответ на какой-либо из базовых компонентов ОА — общие анестетики, фентанил, кетамин — практически не встречается, т.е. они в этом отношении безопасны. Фентанил и кетамин (при условии применения последнего в малых дозах, модулирующих фентаниловую аналгезию 0,1–0,5 мг/кг) могут быть применены у любых пациентов. Общий анестетик (пропофол, мидазолам, севофлуран, изофлуран) избирается с учетом индивидуальных показаний и противопоказаний.

Ограничения могут возникнуть к назначению периоперационной терапии НПВП у пациентов с анамнезом язвенной болезни, непереносимости какого-либо из препаратов этой группы, заболеваний почек, бронхиальной астмы, при угрозе кровотечения. В этом случае НПВП заменяют альтернативным противовоспалительным средством — ГКС дексаметазоном, а при противопоказаниях и к нему — одним из неопиоидных анальгетиков — парацетамолом (перфалганом) или метамизолом (при отсутствии противопоказаний к ним), что менее эффективно, но более безопасно для пациента.

В связи с мультимодальным, поликомпонентным характером современной АЗ встает проблема совместимости и безопасности сочетания агентов системного действия

разных фармакологических классов, которую нельзя не принимать во внимание.

Взаимодействие средств периоперационной АЗ.

Именно это взаимодействие лежит в основе конечного результата — качества и степени безопасности АЗ.

Совместное использование двух или более фармакологических агентов может сопровождаться усилением или ослаблением фармакологического ответа по сравнению с изолированным действием каждого из них. Возможны суммация эффектов (аддитивное действие), усиление эффекта (синергизм), снижение эффекта или проявления токсичности, поэтому при разработке анестезиологических технологий необходимо исходить из механизмов возможного взаимодействия лекарств и предвидеть положительные и отрицательные последствия их взаимодействия [23]. Например, фармакодинамическое взаимодействие может выражаться в действии агентов на одну и ту же физиологическую систему организма, конкуренции в отношении одних и тех же рецепторов, изменении условий в месте действия фармакологических агентов.

Все вводимые в организм вещества связываются с белками плазмы, клетками красной крови, и при совместном использовании конкурируют за места связывания. Фармакологически активна только несвязанная часть каждого вещества. Сила и продолжительность эффекта лекарств зависят также от особенностей их фармакокинетики, в частности биотрансформации и элиминации [28].

Ингаляционные анестетики элиминируются преимущественно с выдыхаемым воздухом в неизменном виде. Современные ингаляционные анестетики в незначительной степени биотрансформируются при участии ферментов цитохрома — севофлуран (5%), изофлуран (0,2%), десфлуран (0,1%) — в отличие от галотана (20%), поэтому их метаболическая трансформация клинически незначима. Ингаляционные анестетики известны своей способностью аддитивного взаимодействия с другими средствами анестезии, в частности с пропофолом и опиоидами, а также

с миорелаксантами. Последнее особенно выражено у десфлурана в сравнении с изофлураном и севофлураном [16]. На действие миорелаксантов могут влиять и изменения электролитного баланса.

Среди внутривенных анестетиков барбитураты в основном метаболизируются в печени, после чего элиминируются, поэтому состояние ферментативных функций существенно влияет на их фармакокинетику. В противоположность этому пропофол имеет высокий уровень экстракции и системный клиренс, зависящий от печеночного кровотока, а не от активности ферментов. Пропофол не имеет клинически значимого взаимодействия с другими препаратами, способного изменить их эффекты. Кинетика мидазолама и его элиминация не меняются при взаимодействии со средствами анестезии и анальгезии. Замедление его элиминации может происходить под действием активного ингибитора цитохрома 3A4. Среди лекарственных препаратов к таким ингибиторам относятся противогрибковые антибактериальные средства, что в обычной клинической практике вряд ли имеет существенное значение.

Кетамин метаболизируется исключительно в печени, а его экстракция зависит от печеночного кровотока. Нет данных о клинически значимом фармакологическом взаимодействии кетамина с другими лекарственными агентами [23].

Фентанил отличается высоким уровнем экстракции, что делает маловероятным клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие его с другими препаратами в период элиминации.

На кинетику НПВП теоретически могут оказывать влияние препараты-индукторы или ингибиторы энзимов цитохрома, к которым не относятся средства анестезии. В связи с этим, а также благодаря большому терапевтическому индексу НПВП, это вряд ли имеет практическое значение [23]. Хроническое употребление алкоголя может повышать токсичность парацетамола, в остальных случа-

ях парацетамол не проявляет значимого взаимодействия с другими веществами.

Что касается фармакологических взаимодействий средств анестезии, то они предсказуемы и, при условии знания фармакологии анестетиков и анальгетиков, могут быть исключены или, напротив, использованы для улучшения клинического результата. В большинстве случаев фармакодинамическое взаимодействие может рассматриваться как благоприятное, например, при комбинации препаратов синергичного механизма действия, что позволяет получить хороший клинический результат при снижении доз и системной токсичности каждого агента.

Рецепторные механизмы действия опиоидных анальгетиков разных групп, их возможные агонистические и антагонистические взаимодействия подробно представлены в главе 5.

Результатом совместного действия фармакологических агентов на одну и ту же мишень или физиологическую систему организма может быть усиление или снижение эффекта. При использовании комбинации сильных средств центрального действия обычно достигается аддитивный эффект. Ингаляционные анестетики известны своей способностью аддитивного взаимодействия с другими средствами анестезии и опиоидами. Для внутривенных анестетиков разного механизма действия также установлен благоприятный сочетанный эффект. Таково взаимодействие комбинаций фентанил–тиопентал и кетамин–мидазолам. Кетамин ингибирует возбуждающую трансмиссию посредством снижения деполяризации и блокады рецепторов NMDA, а тиопентал, пропофол и мидазолам усиливают этот центральный эффект путем модуляции рецепторов ГАМК. Синергичным является и взаимодействие комбинации бензодиазепин–пропофол–опиоид [26].

Таким образом, на этапе анестезии и операции нет оснований предполагать какие-либо неблагоприятные взаимодействия между средствами анестезии. Однако сле-

дует иметь в виду возможные лекарственные взаимодействия в связи с часто применяемой терапией сопутствующих заболеваний (антикоагулянты, сердечные гликозиды, антиаритмики, антигипергликемические и др. препараты) [23]. Знание базовых принципов фармакологии, механизмов, основ фармакокинетики и фармакодинамики средств системного действия позволяет исключить их возможное неблагоприятное влияние и использовать их выгодные сочетания и балансы доз для получения оптимального клинического результата. Наглядными примерами могут служить прочно вошедшие в собственную клиническую практику методы мультимодальной ТВА с СД пациентов, представленные в главе 11, и надежный способ профилактики постампутационного ФБС, описанный в главе 13, отличающийся наиболее многочисленным набором патогенетически обоснованных компонентов периоперационной АЗ без каких-либо неблагоприятных последствий.

Литература

1. Афанасьева А.Н., Одицова И.Н., Удут В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // Анестезиол. и реаниматол. — 2007. — № 4. — С. 67–71.
2. Овечкин А.М., Горобец Е.С. Обзор материалов XXVII ежегодного конгресса Европейского общества регионарной анестезии и лечения боли (ESRA) // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2008. — Т. 2. — № 4. — С. 64–70.
3. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Габапентин: есть ли место антиконвульсантам в схеме лечения острой послеоперационной боли? // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2010. — Т. 4. — № 2. — С. 5–12.
4. Осипова Н.А. Критерии выбора средств фармакотерапии болевых синдромов // Анестезиол. и реаниматол. — 2003. — № 5. — С. 13–17.
5. Осипова Н.А. Проблемы толерантности и зависимости при клиническом применении опиатов и опиоидов // Анестезиол. и реаниматол. — 1996. — № 4. — С. 17–21.
6. Осипова Н.А., Абрамов Ю.Б., Рыбакова Л.В., Багдатьяева М.Г. Сенсометрия в оценке эффективности премедикации // Анестезиол. и реаниматол. — 1984. — № 1. — С. 53–57.
7. Осипова Н.А., Береснев В.А., Петрова В.В. Мультимодальная системная фармакотерапия послеоперационного болевого синдрома // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 3. — № 9. — С. 432–437.

8. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В. и др.* Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациента в хирургии. Проблема выбора // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2006. — № 4. — С. 12–16.
9. *Рыбакова Л.В.* Объективная оценка и выбор оптимальных компонентов премедикации: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
10. *Aram S., Jabalameli M., Golshani J., Bahrami J.* Comparison of intraperitoneal lidocaine and bupivacaine on postoperative pain after abdominal hysterectomy // *Pain Practic.* — 2009. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 140.
11. *Bilgin T.E., Doruk N., Yapici D. et al.* The efficiency of the administration site, volume and concentration of infiltrative bupivacaine on postoperative analgesia // *Eur. J. Anaesth.* — 2005. — Vol. 22. — Suppl. 34. — P. 104.
12. *Cindea I., Balcan A., Nicolae G. et al.* Preemptive intraperitoneal bupivacaine and intravenous paracetamol in postoperative pain after major abdominal surgery // *Eur. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 27. — Suppl. 47. — P. 14.
13. Core curriculum for professional education in pain / Ed. J.E. Charlton. — 3rd ed. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 3–138.
14. *Crewe J.* Multimodal analgesia in the perioperative patient // *Pain Practice.* — 2009. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 9.
15. *Dahe J.B., Rosenberg J., Lund C., Kehlet H.* Effect of thoracic epidural bupivacaine 0,75% on somatosensory evoked potentials after dermatomal stimulation // *Reg. Anesth. Pain. Med.* — 1990. — Vol. 15. — P. 73–75.
16. *Hemmerling T.M., Schuettler J., Schwilden H.* Desflurane reduces the effective therapeutic infusion rate of cisatracurium more than isoflurane, sevoflurane or propofol // *Can. J. Anaesth.* — 2001. — Vol. 48. — P. 532–537.
17. *Ingelmo P., Bucciero M., Somaini M. et al.* Peritoneal ropivacaine nebulization for pain control after gynecologic laparoscopic surgery // *Eur. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 27. — Suppl. 47. — P. 14.
18. *Jovanovic K., Surbatovic M., Filipovic N., Romic P.* Correlation proinflammatory response and severity and outcome of trauma // *Eur. J. Anaesth.* — 2005. — Vol. 22. — № 34. — P. 161.
19. *Kehlet H.* Persistent postsurgical pain: surgical risk factors and strategies for prevention // In: *Pain 2008 — an Updated Review.* — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 153–158.
20. *Kvolik S., Kristek J., Sakic K., Tot O.K.* Complications of intercostals cateter analgesia vs intercostals nerve blockade for postthoracotomy pain relief // *Eur. J. Anaesth.* — 2005. — Vol. 22. — Suppl. 34. — P. 104–105.
21. *Maric S., Stefancic L., Krljeza Supic D. et al.* Continuous wound infusion of levobupivacaine provides effective analgesia after colorectal surgery // *Pain Practice.* — 2009. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 148.
22. *Melzack R.* Evolution of the neuromatrix theory of pain // *Pain Practice* 2005. The Privithi Raj Lecture: presented at the 3rd Congress of World Institute of Pain. Barcelona, 2004. — Vol. 5. — P. 85–94.
23. *Olkkola K.T.* Clinical relevant drug interactions in anaesthesia and intensive care medicine // *Euroanaesthesia 2007.* Munich, Germany. Refresher Course Lectures. — ESA, 2007. — P. 91–97.
24. *Rawal N.* Multimodal analgesia for postoperative pain // *Pain Practice.* — 2009. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 9.
25. *Reuben S.S.* Persistent postoperative pain: pharmacological treatment strategies in the perioperative setting // In: *Pain 2008 — an Updated Review.*

Refresher Course Syllabus / Eds. J. Cartro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 159–169.

26. *Vinik H.R., Bradley E.L., Kissin I.* Triple anesthetic combination: propofol-midazolam-alfentanil // *Anesth. Analg.* — 1994. — Vol. 78. — P. 354–358.
27. *Vinik H.R., Kissin J.* Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans // *Anaesth. Analg.* — 1998. — Vol. 86. — P. 307–311.
28. *Wood M.* Pharmacokinetic drug interactions in anesthetic practice // *Clin. Pharmacokinet.* — 1991. — Vol. 21. — P. 285–307.

ГЛАВА 11

ТОТАЛЬНАЯ ВНУТРИВЕННАЯ АНЕСТЕЗИЯ С САМОСТОЯТЕЛЬНЫМ ДЫХАНИЕМ ПАЦИЕНТА

Существует широкий перечень операций, болезненных лечебных и диагностических процедур, при выполнении которых нет необходимости в обязательной тотальной миорелаксации, а следовательно в интубации трахеи и ИВЛ. Такие операции могут проводиться при сохраненном СД пациента. К ним относятся разнообразные неполостные общехирургические, онкологические и другие операции, в том числе в специальных областях хирургии, однако при большинстве из них применяются ставшие рутинными разные варианты эндотрахеальной анестезии с автоматической ИВЛ, а нередко и с автоматическим дозированием анестетиков, что создает определенную свободу для анестезиолога и привычку работать по сложившемуся трафарету. Вместе с тем для пациента, особенно высокого риска, эндотрахеальная анестезия с ИВЛ сопряжена с большей нагрузкой и опасностями, чем более физиологичная анестезия с сохраненным СД. Несмотря на это, методы анестезии с СД не столь широко распространены в неполостной хирургии, как эндотрахеальные с ИВЛ, а также регионарные и нейроаксиальные. Этому есть объяснение.

При наличии достаточно широкого арсенала современных средств системной анестезии и аналгезии, выбор оптимальных компонентов, пригодных для ОА с СД, непрост. Он требует строгого подхода и учета многих принципиально важных факторов. Прежде всего, каждому специалисту известно, что практически все средства ОА и аналгезии в эффективных дозах оказывают побочное угнетающее действие на дыхание и другие функции организма, поэтому главная проблема при ОА с СД состоит в создании адекватной АЗ без депрессии дыхания.

Комплекс основных требований, предъявляемых к ОА с СД (с учетом «быстрого оборота» операционного стола) можно представить следующим образом:

- обеспечение адекватной анестезии при сохранении полноценного СД;
- хорошая управляемость анестезии и быстрая постнаркозная реабилитация пациента;
- хорошие условия для работы хирургической бригады (отсутствие двигательных и других реакций пациента);
- неосложненный постнаркозный период;
- отсутствие токсического воздействия на пациента и персонал операционной, экологическая безопасность;
- техническая простота;
- экономическая целесообразность.

Исходя из этих требований, следует сразу признать, что для такой анестезии необходимы быстро- и короткодействующие, экологически безопасные (неингаляционные) средства, способные создать и поддерживать хорошо регулируемый оптимальный уровень угнетения сознания, болевых, эмоциональных и вегетативных реакций пациента без риска депрессии дыхания и других токсических проявлений.

Качество анестезии с СД должно быть безупречным, так как дефекты анестезии не маскируются тотальной миорелаксацией и неизбежно будут проявляться актив-

ной оборонительной двигательной и голосовой реакциями, делая невозможным выполнение операции. Следует подчеркнуть, что для исследователя ТВА с СД служит идеальной клинической моделью для оценки всех видов реакций некурарезированного пациента на операционную травму, включая поведенческие (двигательные, голосовые, моменты восстановления сознания), а не только вегетативных реакций, регистрируемых у обездвиженного пациента или ретроспективно анализируемых метаболических и эндокринных.

Для обеспечения всех перечисленных условий необходим мультимодальный подход с выбором наиболее рациональных компонентов анестезии и разработкой эффективного и безопасного баланса их доз. Это не только очень актуально для практической анестезиологии, но и представляет большой научный интерес и непростую задачу.

Такие исследования предпринимаются давно, и в разные временные периоды для этой цели использовались все новые, входящие в клиническую практику внутривенные общие анестетики, гипнотики, анальгетики. Нет необходимости останавливаться на характеристике ранее применявшихся и вышедших из употребления методов ТВА с СД на основе барбитуратов, оксибутирата натрия, стероидных анестетиков, этomidата в сочетании с опиоидным анальгетиком (пентазоцином, фентанилом) ввиду присущих им разных недостатков (недостаточная эффективность и управляемость, токсичность, проблемный посленаркозный период).

Более прогрессивные тенденции в оптимизации ТВА с СД связаны с использованием бензодиазепиновых транквилизаторов разных поколений, кетамина, анестетика ультракороткого действия пропофол, сочетаемых с опиоидом фентанилом и неопиоидными анальгетиками в разных вариантах и диапазонах доз. Следует, однако, обратить внимание на недостаточное освещение в литературе (как отечественной, так и зарубежной) проблем ТВА с СД

и конкретных методов ее проведения при вмешательствах разного масштаба и продолжительности.

В собственной практике обоснование, разработка и совершенствование этих методов стало одной из приоритетных проблем в связи с высокой клинической актуальностью, с одной стороны, и научным интересом — с другой.

В этой главе представлена эволюция методов ТВА с СД по данным собственных поэтапных исследований.

Первый собственный опыт ТВА с СД относится к 1970-м годам и касается использования *атаралгезии* (*комбинация диазепама и опиоида пентазоцина*) у 22 пациентов при операциях на молочной железе с интраоперационной гистологической диагностикой, во время которой пациенты оставались в состоянии сна или психоэмоционального покоя до установления диагноза. При благоприятном диагнозе операцию и анестезию завершали, при неблагоприятном (рак) анестезию продолжали и расширяли объем операции. Такая анестезия требовала значительных доз бензодиазепинового транквилизатора (начальная доза диазепама 0,25–0,45 мг/кг, суммарная доза 20–50 мг) и опиоида (пентазоцин в начальной дозе 0,7–1,2 мг/кг, общая доза 100–200 мг). Она создавала необходимые условия для выполнения операций, исключала эмоциональные реакции пациента на диагностическом этапе, не сопровождалась существенной депрессией дыхания, но требовала использования воздуховода для поддержания проходимости верхних дыхательных путей на фоне релаксации глоточных мышц, связанной с центральным действием бензодиазепина, а также характеризовалась длительной (несколько часов) посленаркозной седацией, адинамией и амнезией всего периода операции и 1–3 ч после нее [19]. Главный недостаток этого метода — сложность управления анестезией и отсроченная реабилитация пациента после введения в организм препаратов, отличающихся значительной продолжительностью действия (период полуэлиминации диазепама превышает 24 ч, пентазоцина 2–3 ч).

Основой для разработки более совершенных методов ТВА с СД послужили данные комплексных клинико-нейрофизиологических исследований по оценке влияния бензодиазепинов, внутривенных анестетиков, фентанила и кетамина (в разных диапазонах доз) на уровень сознания, болевую чувствительность, дыхание, сердечно-сосудистую деятельность [12].

С учетом потребностей практической анестезиологии собственные исследования проводились в двух основных направлениях:

- 1) ТВА с СД при широко распространенных неполостных операциях;
- 2) ТВА с СД при эндоскопических лечебных и диагностических вмешательствах.

11.1. Этапы разработки тотальной внутривенной анестезии с самостоятельным дыханием пациента при неполостных операциях

Неполостные операции, продолжительность которых может превышать 1 ч, часто выполняются в разных областях хирургии, особенно в онкохирургии. Среди них наиболее распространены радикальные операции по поводу рака молочной железы: мастэктомия или радикальная резекция с зональными лимфаденэктомиями, при которых осуществляется прецизионная препаровка важных анатомических (нервных и сосудистых) образований, тщательный гемостаз обширной раневой поверхности, а иногда возникает необходимость в уточняющей интраоперационной диагностике, поэтому анестезиологическое пособие должно предусматривать затяжной характер операции. Применительно к ТВА с СД это означает, что баланс сочетанного действия компонентов анестезии должен не только обеспечить достаточный ее уровень, но и в течение длительного времени сохранять адекватное физиологическое дыхание пациента. Для достижения этой цели было пройдено несколько эта-

пов в разработке и совершенствовании методов ТВА с СД, краткая характеристика которых приводится ниже.

В совместном исследовании с Т.В. Долгополовой [16] была проведена **ТВА на основе диазепама и кетамина** у 30 онкологических больных старше 70 лет II–III категории ASA, перенесших радикальную мастэктомию или чрезвлагалищную ампутацию шейки матки длительностью от 35 до 90 мин. После премедикации диазепамом и атропином вводимая доза диазепама составила в среднем 0,15 мг/кг внутривенно, с достижением транквилизации средней или глубокой степени, после чего вводился кетамин до 1 мг/кг. У пациентов с сопутствующей АГ дополнительно использовали небольшие дозы дроперидола для стабилизации АД. Установлена значительная вариабельность эффекта этих компонентов анестезии у пожилых пациентов. У трети из них стабильное течение анестезии достигалось при частично сохраненном сознании на фоне минимальных «субнаркотических» доз препаратов: диазепам 0,1–0,15 мг/кг/ч, кетамин 0,7–1,2 мг/кг/ч. В половине наблюдений требовались обычные дозы, используемые у пациентов среднего возраста (диазепам до 0,2 мг/кг/ч, кетамин до 2 мг/кг/ч). В отдельных случаях указанные дозы не создавали гемодинамической стабильности (тенденция к повышению АД и ЧСС при отсутствии внешних проявлений недостаточной анестезии), а увеличение доз не приводило к стабилизации и способствовало продленной постнаркозной депрессии. Лучший результат достигался при подключении микродоз фентанила (болюсы по 0,025 мг), без депрессии дыхания. В целом у всех пациентов интраоперационный мониторинг ЭКГ не выявил отрицательной динамики. Лабораторные показатели газообмена, глюкозы крови и метаболического компонента КОС достоверно не отличались от исходных и от нормы, осложнений не было. Однако этот метод не дает постоянного положительного результата во всех случаях и мало пригоден для надежного рутинного применения, поэтому поиск был продолжен.

Следующим этапом стала разработка **ТВА с СД на основе диазепама, кетамина, фентанила и дроперидола** в сбалансированных дозах, проведенная совместно с Г.В. Лысенко [8, 17]. Расширенный состав компонентов данного метода мультимодальной ТВА с СД включал: диазепам (0,15 мг/кг для индукции и 0,12 мг/кг/ч для поддержания анестезии), дроперидол (0,05 мг/кг и 0,03 мг/кг/ч соответственно), кетамин (0,7 мг/кг и 1,3 мг/кг/ч соответственно), микродозы фентанила (0,0007 мг/кг и 0,002 мг/кг/ч соответственно). Таким образом, фентанил в микродозах (болюсы 0,025–0,05 мг) был обязательным компонентом этого вида ТВА. Кетамин в использованных дозах на фоне действия диазепама и дроперидола не проявлял своих гемодинамических и психотических побочных эффектов во время и по окончании анестезии.

Оценка этого метода мультимодальной ТВА с СД выполнена у 200 онкологических больных в возрасте от 17 до 86 лет при разных неполостных операциях — преимущественно мастэктомии или радикальной резекции, а также чрезвычайной ампутации шейки матки (15) и формировании эзофагогастроанастомоза на шее (20) средней продолжительностью $77 \pm 3,2$ мин, максимально — 5 ч 50 мин (анастомоз); 32,5% больных относились к III–IV категории ASA в связи с тяжестью основного, сопутствующих заболеваний и перенесенного противоопухолевого лечения, остальные — к I–II категориям. Клиническая и комплексная объективная оценка состояния больных во время анестезии и операции (регистрация в динамике АД, ЧСС, ЭКГ, спирограммы, электроэнцефалограммы и ее реакций на внешние раздражители, определение показателей газообмена и КОС, концентрации стресс-гормонов — соматотропного, кортизола, альдостерона) показала сохранение всех показателей гомеостаза в пределах физиологической нормы. Не зарегистрировано отрицательной динамики ЭКГ. Клинико-электроэнцефалографическая картина соответствовала состоянию сна или глубокой транквилизации с преобладанием на ЭЭГ

быстрой β -активности с частотой 16–22 мин⁻¹, типичной для диазепам-кетаминевой анестезии [12]. Характерно, что реакция ЭЭГ в ответ на пробу с открыванием глаз у 85% пациентов отсутствовала, а у 15% на отдельных этапах выявлялась и даже сопровождалась выполнением команды, что указывает на периодическое восстановление определенного уровня сознания на фоне субанестетических доз всех компонентов анестезии при отсутствии реакции на боль и последующим полным отсутствием воспоминаний обо всем этапе операции. В конце операции, при заключительной регистрации ЭЭГ, сохранялись вышеописанные β -ритмы и появлялись участки α -ритма — нормального ритма бодрствования, сознание восстанавливалось, пациенты способны были замедленно отвечать на простые вопросы и выполнять элементарные команды, продолжая оставаться в состоянии умеренной транквилизации при полной амнезии всего периода операции и при отсутствии жалоб на боль. В спокойном дремотном состоянии, при адекватном дыхании они находились в течение 1,5–2 ч после окончания операции под наблюдением в палате пробуждения, после чего переводились в свою палату. К этому времени начинала появляться послеоперационная боль, для устранения которой назначали трамадол и баралгин с хорошим эффектом.

Существенно, что адекватная защита от операционной травмы достигалась при отсутствии клинической и электроэнцефалографической общей депрессии ЦНС и дыхания. Снижение дыхательного объема на 3,6% от исходного без брадипноэ не отражалось на показателях газообмена даже во время упомянутой выше 6-часовой операции. Средние значения PCO_2 периферической крови стабильно держались на исходном уровне (в среднем 38 мм рт. ст.), а PO_2 на фоне дополнительной свободной оксигенации на этапах анестезии и операции несколько превышало 100%. Отмечалась тенденция к увеличению дефицита оснований (ВЕ во время и в конце операции –2,38 и –2,47 при исходном –0,48), что при отсутствии нарушений дыхания

и сохранении стабильности рН (7,35–7,37) расценивается как состояние компенсации и скорее может быть связано с влиянием инфузионных сред.

Общий опыт ТВА с СД по схеме «диазепам–дроперидол–кетамин–фентанил» в сбалансированных малых дозах всех компонентов составляет 930 наблюдений со стабильным течением анестезии и операции. Было отмечено два (0,22%) осложнения: кратковременные клонические судороги (1) и преходящее динамическое нарушение мозгового кровообращения (1), имевшие место у пациентов с исходной органической патологией ЦНС и купированные без последствий.

Результаты практического использования и объективной оценки описанных методов ТВА с СД показали возможность получения достаточного для выполнения неполостных операций уровня анестезии и аналгезии без существенной депрессии дыхания в представленном балансе доз гипнотических и аналгетических компонентов. Вместе с тем эти методы, удовлетворяющие большинству требований к ТВА с СД, недостаточно управляемы в отношении гипнотического компонента. Сохраняющееся в течение нескольких часов после окончания операции состояние седации, психомоторной расслабленности если и не является серьезным недостатком для госпитализированного пациента, то создает препятствие к использованию такого метода в амбулаторной практике при разнообразных кратковременных, но травматичных вмешательствах. Более быстрое восстановление психомоторных функций желательно для ТВА с СД и в условиях стационара. Однако фармакокинетические характеристики доступных в тот период средств подавления сознания, не имеющих существенного депрессивного действия на дыхание (диазепам, дроперидол, кетамин), не позволяли этого добиться.

Новые возможности открылись благодаря созданию в 1980-х годах бензодиазепинового транквилизатора короткого действия мидазолама и внутривенного анестетика ультракороткого действия пропофол, вошедших

в практику российской анестезиологии в начале 90-х годов прошлого века и быстро завоевавших признание специалистов [1, 9, 13, 14, 18]. Эти препараты представляют специальный интерес как компоненты ТВА с СД в связи с наиболее выгодными фармакокинетическими характеристиками (табл. 11.1).

Таблица 11.1

Фармакокинетические характеристики психотропных средств (обобщенные средние данные) [10, 11, 12]

Препарат	Доза, мг/кг	Длительность потери сознания, мин	Период полувыведения ($T_{1/2}$)
Диазепам	0,3	10	25–50 ч
Мидазолам	0,15–0,2	15–20	2–4 ч
Кетамин	2,0	10–15	2–3 ч
Пропофол	1,5–2,0	1–4	< 25 мин

Примечание. Приведены болюсные дозы, вызывающие потерю сознания.

Как показано в табл. 11.1, длительность выключения сознания при внутривенном болюсном введении гипнотических доз диазепама, мидазолама или кетамина в моноварианте колеблется от 10 до 20 мин, тогда как для болюсной дозы пропофола она составляет всего 1–4 мин. Это объясняется высоким клиренсом и малым периодом полувыведения пропофола, исчисляемым минутами, а не часами, как это свойственно бензодиазепинам и кетамину. При продленной внутривенной инфузии период элиминации всех препаратов возрастает. Из таблицы также видны существенные различия между двумя бензодиазепинами:

- более высокая активность мидазолама, гипнотическая доза которого в 1,5–2 раза ниже, чем у диазепама, а продолжительность сна в 1,5–2 раза больше;
- более высокий клиренс мидазолама, короткий $T_{1/2}$ (< 25 мин), отсутствие у него активных метаболитов, которые у диазепама являются причиной длительного последствия при $T_{1/2}$ от 1 до 2 сут.

Дополнительные преимущества мидазолама — водорастворимость и хорошая местная переносимость. Диазепам нерастворим в воде; содержащий его раствор включает целый ряд веществ, в том числе пропиленгликоль, этанол, и часто служит причиной раздражающего влияния на венозную стенку и болезненности по ходу вены во время инъекции.

Фармакодинамические свойства этих препаратов подробно описаны в литературе и хорошо известны специалистам. В данном разделе основное внимание уделяется обоснованию выбора оптимальных компонентов, соотношения их доз, оценке адекватности и безопасности ТВА с СД на основе гипнотиков последнего поколения — мидазолама и пропофола в сочетании с традиционными антиноцицептивными компонентами — фентанилом и/или кетаминном, продолжающими сохранять свою актуальность.

В совместном исследовании с И.З. Китиашвили [5] был применен метод ТВА с СД на основе пропофола и кетамина у 135 пациентов среднего возраста при вмешательствах продолжительностью $44,4 \pm 4$ мин (хирургическая обработка и ушивание ран мягких тканей, вскрытие флегмон, репозиция переломов костей, выскабливание полости матки и др.). При этом индукцию анестезии проводили пропофолом (до 0,8 мг/кг) с последующим введением микродозы кетамина (0,3 мг/кг — обычно 25 мг). Анестезию поддерживали малыми болюсными дозами препаратов: пропофол 15–20 мг, кетамин 12,5–25 мг каждые 10–15 мин. Средние суммарные дозы составили для пропофола $2,1 \pm 0,06$ мг/кг, для кетамина $1,83 \pm 0,17$ мг/кг. Отмечалось стабильное клиническое течение анестезии и отсутствие достоверных изменений на этапах анестезии и операции исследованных показателей: АД, ЧСС, ЧД, SpO_2 , уровня глюкозы плазмы крови, показателей газообмена — PO_2 , PCO_2 и КОС. случаев депрессии дыхания не отмечено. Среднее время восстановления сознания пациентов после окончания анестезии и операции составило 4,8 мин (максимально — 7 мин), способность пони-

мать задаваемые вопросы и правильно отвечать на них восстанавливались в среднем через 6,16 мин, а координация движений (пальценосовая проба) — через 7,42 мин. Это исследование показало хороший сочетанный эффект пропофол и кетамина в плане защиты от операционной травмы при сохранении адекватного дыхания пациентов, хотя данный метод несколько уступал по срокам реабилитации психомоторных функций после анестезии двум другим сочетанным методам ТВА, использованным в этом исследовании (пропофол–фентанил и пропофол–фентанил–кетамин), однако последние иногда сопровождались преходящей депрессией дыхания и тенденцией к брадикардии, и в дальнейшем были усовершенствованы.

Дальнейшие исследования методов ТВА с СД выполнены совместно с В.Э. Хороненко при участии других членов коллектива [27, 28]. Исследование было построено так, чтобы оценить преимущества и недостатки использования в составе этих методов каждого гипнотика в моноварианте и в сочетании друг с другом. Исходя из этого разработаны и исследованы три метода ТВА с СД: мидазолам–кетамин–фентанил, пропофол–фентанил–кетамин и мидазолам–пропофол–кетамин–фентанил. Они применены на этапе данного исследования у 149 онкологических пациентов 20–78 лет при радикальных операциях по поводу рака молочной железы и при чрезвлагалищной ампутации шейки матки, а общий опыт их рутинного использования в МНИОИ им. П.А. Герцена в последующие годы превышает 7 тыс. наблюдений. В нашей работе в качестве гипнотиков использованы оригинальные препараты — дормикум и диприван.

При реализации методов ТВА с СД особенно важно соблюдение принципов мультимодальности и превентивности АЗ, подробно рассмотренных в главе 10. Только благодаря мультимодальности можно рассчитывать на достижение адекватной анестезии за счет сочетанного эффекта минимальных доз разных ее компонентов, безопасных в плане сохранения естественного дыхания [21]. В создании оптимального фона для начала анестезии и операции

важное значение имеет превентивная неопиоидная анальгезия, используемая в составе премедикации (при отсутствии противопоказаний): один из неопиоидных анальгетиков либо дексаметазон.

Премедикация при всех трех видах ТВА с СД является принципиально однотипной. Накануне операции на ночь назначают терапевтическую дозу одного из транквилизаторов бензодиазепинового ряда в таблетированной форме (феназепам 1 мг, либо диазепам 5 мг). За 2 ч до начала анестезии и операции внутримышечно вводят хлоропирамин в дозе 0,3 мг/кг, а за 30 мин до транспортировки в операционную — мидазолам 0,07–0,1 мг/кг, подкожно атропин 0,01 мг/кг и внутримышечно неопиоидный анальгетик — один из НПВП (например, кетопрофен 100 мг (Кетонал), лорноксикам (Ксефокам) 8 мг, кеторолак 30 мг или баралгин 2–3 мл — 15 мг/кг в расчете на анальгин) либо дексаметазон 8 мг.

Для каждого пациента выбор неопиоидного анальгетика проводится индивидуально, с учетом возможного развития побочных эффектов. Ульцерогенное воздействие НПВП на слизистую желудка и депрессивное влияние на почечный кровоток ограничивает их применение у пациентов с язвенной болезнью и заболеваниями выделительной системы. Противопоказаниями для применения метамизола (баралгина, анальгина) являются гранулоцито- и тромбоцитопения, ввиду его возможного угнетающего действия на кроветворение. Дексаметазон в указанной однократной превентивной дозе практически не имеет противопоказаний.

В качестве неопиоидного анальгетика может быть также использован парацетамол (перфалган) в виде готового раствора для внутривенного введения, вводимого на операционном столе непосредственно перед началом вводной анестезии (1 г в течение 15 мин). Парацетамол противопоказан при печеночной недостаточности и при известной индивидуальной непереносимости.

Больные, оперируемые во вторую или третью очередь, утром получают мидазолам для премедикации дважды

в общей дозе 0,1 мг/кг. Пациентам старше 70 лет во избежание чрезмерной седации дозу мидазолама целесообразно снижать до 0,05 мг/кг.

Важным условием успешного проведения любой ТВА с СД является введение и оценка на этапе индукции эффекта каждого компонента анестезии методом титрования, а именно — каждый компонент вводится внутривенно медленно и оценивается его эффект, после чего при достижении оптимального ожидаемого результата переходят к введению следующего компонента по тем же правилам. Введение одного компонента за другим, без поэтапной оценки эффекта каждого из них, не дает возможности анестезиологу получить представление об индивидуальной реакции пациента на конкретный гипнотик или анальгетик и снижает шансы наиболее прецизионно провести анестезию. Тактика титрования не только не представляет сложности, но дает анестезиологу важную информацию, а у впервые осваивающих ТВА с СД вызывает интерес, чувство удовлетворенности и удивления от эффективности баланса малых доз препаратов на фоне хирургических манипуляций у некурарезированного, спокойно спящего и самостоятельно дышащего пациента. Приобретение навыков даже молодыми специалистами происходит быстро, несмотря на значительные индивидуальные различия реакции пациентов на компоненты ТВА. Титрование доз не дает ошибиться и позволяет вести анестезию эффективно и безопасно. Анестезию начинают тогда, когда хирурги в операционной и готовы к работе. Все препараты вводятся медленно, в разведении изотоническим раствором натрия хлорида в целях профилактики депрессии дыхания, непосредственно перед началом манипуляций хирурга.

Индукция анестезии всегда начинается с гипнотика: мидазолама (метод 1), пропофола (метод 2) или последовательного введения мидазолама и пропофола (метод 3).

Схемы разработанных методов ТВА с СД на этапах индукции и поддержания анестезии представлены в табл. 11.2 и 11.3. Средняя продолжительность операций превыси-

ла 1 ч только в группе пациентов, получивших ТВА-3: $1,23 \pm 0,4$ ч. Следует отметить, что приведенные во всех таблицах средние дозы препаратов рассчитаны применительно к контингенту женщин, перенесших неполостные онкологические операции. У мужчин могут потребоваться несколько бóльшие дозы. Они устанавливаются индивидуально в процессе проведения анестезии по принципу титрования. Техника проведения каждого метода ТВА с СД имеет определенные особенности.

Таблица 11.2

Средние дозы компонентов разных методов ТВА с СД на этапе индукции анестезии

Препарат	Метод ТВА и дозы, мг/кг		
	метод 1	метод 2	метод 3
Мидазолам	$0,09 \pm 0,003^*$	—	$0,07 \pm 0,02$
Пропофол	—	$0,98 \pm 0,05^*$	$0,45 \pm 0,22$
Фентанил	$0,0017 \pm 0,0006^*$	$0,0014 \pm 0,0004^*$	$0,0008 \pm 0,0003$
Кетамин	$0,9 \pm 0,3^*$	$0,62 \pm 0,17$	$0,5 \pm 0,14$

* $p < 0,05$ при сравнении с методом 3.

Таблица 11.3

Средние суммарные дозы компонентов разных методов ТВА с СД

Препарат	Метод ТВА и дозы, мг/кг/ч		
	метод 1	метод 2	метод 3
Мидазолам	$0,14 \pm 0,008^*$	—	$0,09 \pm 0,03$
Пропофол	—	$2,46 \pm 0,2^*$	$2,05 \pm 0,16$
Фентанил	$0,0036 \pm 0,001$	$0,0032 \pm 0,001$	$0,0028 \pm 0,001$
Кетамин	$1,97 \pm 0,16^*$	$1,96 \pm 0,15^*$	$0,92 \pm 0,16$

* $p < 0,05$ при сравнении с методом 3.

11.1.1. Тотальная внутривенная анестезия на основе мидазолама, фентанила, кетамина (ТВА-1)

Начальная доза мидазолама на фоне вышеуказанной премедикации, вводимая путем титрования до достижения

выключения сознания, обычно составляет 5–10 мг, после чего вводят малую дозу фентанила (0,05–0,1 мг), не приводящую к депрессии дыхания, а затем 50–75 мг кетамина (средние дозы см. табл. 11.2). У старых и ослабленных пациентов дозу мидазолама целесообразно сократить на $1/3$ – $1/2$ по сравнению с указанной в табл. 11.2 средней дозой для предотвращения возможного ограничения эффективности дыхания пациента на фоне центрального миорелаксирующего действия транквилизатора. При отсутствии этих явлений и сохранении сознания пациента дозу увеличивают до достижения оптимального эффекта. Поддержание анестезии осуществляется фракционным введением микродоз ее компонентов с учетом этапа операции (превентивное введение проводится перед наиболее травматичными хирургическими манипуляциями, например удаление метастатических лимфатических узлов в зоне сосудисто-нервного пучка подмышечной области при радикальной мастэктомии) или при первых признаках ослабления АЗ (увеличение частоты дыхания, мимическая реакция), не дожидаясь возникновения явных симптомов недостаточной анестезии (двигательная реакция, стон, повышение АД и ЧСС). Для обеспечения выключения сознания и амнезии при операциях средней продолжительностью 1 ч достаточно 1–3 поддерживающих доз мидазолама 1,25–2,5 мг (дополнительно к индукционной дозе), вводимых с интервалом 15–25 мин. Поддерживающие дозы фентанила (0,025–0,05 мг) и кетамина (12,5–25 мг) вводятся каждые 15–20 мин, при необходимости чаще (средние дозы представлены в табл. 11.3). Последняя доза мидазолама вводится за 30 мин до окончания операции, фентанила и кетамина — за 10–15 мин. За 20–30 мин до конца операции у пациентов, не получивших парацетамол на этапе индукции анестезии, целесообразна в/в инфузия неопиоидного анальгетика парацетамола в дозе 1 г (при отсутствии противопоказаний) для оптимизации анальгезии по окончании операции.

11.1.2. Тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола, фентанила, кетамина (ТВА-2)

Вводную анестезию начинают с медленного болюсного внутривенного введения субнаркотической дозы пропофола — 40–60 мг, после чего вводят небольшие дозы фентанила (0,025–0,05 мг) и кетамина (25–50 мг); средние дозы приведены в табл. 11.2. Индукционная доза пропофола целенаправленно снижается для предупреждения возникновения побочных эффектов (брадикардии, гипотензии, депрессии дыхания, миоклоний) и с учетом дополнительного применения фентанила, усиливающего парасимпатомиметическое действие пропофола и повышающего вероятность депрессии дыхания.

Поддержание анестезии лучше всего осуществлять с помощью шприцевого дозатора или капельно с непрерывным медленным введением пропофола со скоростью 2–3 мг/кг/ч. Можно также вводить пропофол болюсно по 20–30 мг каждые 10–15 мин. Средняя общая доза пропофола при этом методе анестезии составляет 2,45 мг/кг/ч. При анестезии до 1 ч достаточно одной ампулы пропофола. Анальгетические компоненты анестезии — фентанил (0,0032 мг/кг/ч) и кетамин (1,96 мг/кг/ч) — вводятся с интервалом 15–20 мин по 0,05 и 12,5 мг соответственно. Введение анальгетических компонентов анестезии прекращается за 10–15 мин до окончания операции, а пропофол — за 5–7 мин (см. табл. 11.3).

11.1.3. Тотальная внутривенная анестезия на основе мидазолама, пропофола, фентанила, кетамина (ТВА-3)

Индукцию начинают с внутривенного введения мидазолама в меньшей дозе — 3,75–5 мг (0,07 мг/кг), чем при анестезии с использованием мидазолама как моногипнотика, до достижения транквилизации средней степени. Затем переходят к внутривенной инфузии основного гипнотического компонента — пропофола — с помощью шприцевого дозатора либо капельно в виде раствора 200 мг пропофола

в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия (1 мг в 1 мл) со скоростью 60 капель в минуту. Вводная доза пропофола составляет в среднем 0,45 мг/кг. На этом фоне индукционные дозы фентанила (0,025–0,05 мг) и кетамина (12,5–25 мг) достоверно уменьшаются примерно вдвое по сравнению с вышеописанными методами (см. табл. 11.2).

Поддержание анестезии осуществляется дробным введением фентанила и кетамина на фоне постоянной инфузии пропофола (в среднем 160 ± 40 мг/ч, 2 мг/кг/ч). Дополнительного введения мидазолама после индукционной дозы может не потребоваться. Анальгетики вводятся с тем же интервалом, что и в вышеописанных методах, но в дозах, сниженных примерно в 1,5–2 раза. Средние общие дозы фентанила при данном методе анестезии составляют 0,0028 мг/кг/ч, а кетамина — 0,92 мг/кг/ч. Введение фентанила и кетамина прекращается за 15–20 мин до окончания операции, а пропофола — за 5–7 мин (см. табл. 11.3).

11.1.4. Оценка состояния пациента во время анестезии и операции. Мониторинг

Во время операции проводится тщательное наблюдение за больным. Оцениваются изменение сознания под воздействием компонентов анестезии, состояние дыхания и кровообращения, цвет и влажность кожных покровов, величина зрачков, мышечный тонус, поведенческие реакции пациента в ответ на болевые раздражители (укол иглой перед началом операции не должен вызывать никакой реакции).

Особое внимание при проведении анестезии с СД уделяется проходимости дыхательных путей и сохранению адекватной спонтанной легочной вентиляции. У некоторых пациентов (старых, ослабленных) сразу после вводной анестезии может возникнуть частичное западение языка (дыхание с похрапыванием), урежение частоты дыхания, вплоть до апноэ, что требует мгновенной реакции со стороны анестезиолога: выведение вперед нижней челюсти, введение воздуховода, при необходимости кратко-

временная вентиляция через маску наркозно-дыхательного аппарата до полного восстановления проходимости дыхательных путей и адекватного СД. Для предупреждения указанных осложнений операцию следует начинать сразу после введения пациента в анестезию. Депрессивные влияния анестетиков быстро нивелируются после разреза кожи, а поддержание анестезии описанными выше методами обеспечивает баланс между активирующим влиянием операционной травмы и защитным действием анестезии.

Оценка реакции на операционную травму проводится по поведенческим реакциям пациента, состоянию сознания, дыхания и газообмена, динамике показателей кровообращения. В нашей практике при разработке методик ТВА с СД дополнительно исследовалась динамика эндокринных и метаболических показателей (уровней гормона стресса кортизола и глюкозы плазмы).

Мониторинг жизненно важных функций во время операции осуществляется с помощью хирургического монитора, позволяющего непрерывно контролировать деятельность сердца, показатели кровообращения и оксигенации: систолическое и диастолическое АД, ЧСС, ЭКГ, SpO_2 . В подавляющем большинстве случаев этот мониторинг достаточен.

Для более точной оценки адекватности СД и уровня анестезии во время операции у тяжелых больных, наряду с пульсовой оксиметрией, целесообразно определять PO_2 и PCO_2 , метаболический компонент КОС капиллярной крови с помощью газоанализатора. Этот метод позволяет оценить не только состояние оксигенации, но и напряжение углекислоты в крови.

Тенденция к гиперкапнии при отсутствии снижения PO_2 служит ранним признаком центральной депрессии дыхания, чаще всего связанной с действием фентанила и прекращающейся после коррекции дозы фентанила в сторону уменьшения.

Сравнительная оценка течения разных вариантов ТВА с СД показала следующее. Типичная для всех динамика

газов капиллярной крови на высоте операции заключалась в увеличении по сравнению с исходными средних уровней PO_2 (на фоне дополнительной оксигенации вдыхаемого воздуха) до 80–100 мм рт. ст. с небольшим параллельным умеренным повышением PCO_2 . Исходные уровни PCO_2 в группах колебались от 38,8 до 40,1 мм рт. ст., а в ходе операции наибольшее среднее значение PCO_2 отмечено во время ТВА-1 ($44,5 \pm 6,5$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и наименьшие во время ТВА по методу 3 ($41,1 \pm 4,1$ мм рт. ст., $p > 0,05$). Отдельные случаи кратковременной гиперкапнии (PCO_2 50–52 мм рт. ст.) зарегистрированы в группах 1 и 2, т.е. при использовании в составе ТВА одного из гипнотиков — мидазолама или пропофола, что достоверно не отразилось на динамике средних величин. ТВА-3 с использованием достоверно меньших доз двух гипнотиков и кетамина протекала при отсутствии колебаний PCO_2 , и может рассцениваться как наиболее оптимальная в плане сохранения стабильного естественного дыхания пациентов.

Клинические показатели кровообращения (АД, ЧСС, ЭКГ) характеризовались стабильностью при использовании всех методов, без гипердинамических проявлений и без достоверных отклонений АД и ЧСС от исходных при ТВА-1 и ТВА-3. При ТВА-2 на этапе индукции анестезии наблюдалась достоверная тенденция к умеренному снижению ЧСС по сравнению с исходным (с 82 ± 11 до 72 ± 11 уд./мин, $p < 0,05$) и систолического АД с 132 ± 10 до 109 ± 12 мм рт. ст. ($p < 0,05$), что закономерно укладывается в картину сочетанного ваготропного эффекта пропофола и фентанила. Случаев снижения ЧСС ниже 55 уд./мин и АД ниже «фильтрационного» у пациентов без исходной ваготонии не отмечено, а при наличии таковой использование ТВА-2 считали неоправданным. Следует отметить, что с началом хирургических манипуляций ваготоническая тенденция нивелируется, но может вновь проявиться в гемодинамически незначимой форме в ранний постнаркозный период. Атропинизация обычно не требуется, но в случаях профилактического ее использо-

вания (0,5 мг п/к или 0,3 мг в/в), например при транспортировке больного из операционной, дает быстрый эффект увеличения ЧСС.

В целом все гемодинамические тенденции во время разных вариантов ТВА с СД и на фоне операции зависят от создаваемого анестезиологом индивидуального баланса доз компонентов анестезии.

При сравнении антистрессовых свойств разных методов ТВА с СД по традиционным критериям (динамика уровней глюкозы и кортизола плазмы крови, метаболического компонента КОС) установлено их аналогичное адекватное защитное действие от операционной травмы. Не выявлено достоверных изменений на этапах операции уровней глюкозы, кортизола плазмы и признаков метаболического ацидоза. Максимальные средние показатели составили: по глюкозе $6,4 \pm 2,6$ ммоль/л при исходном $4,9 \pm 40,95$ ($p < 0,05$), по кортизолу $492,3 \pm 147,2$ нмоль/л при исходном $323,2 \pm 144,5$ ($p < 0,05$) и при верхней границе нормы 660 нмоль/л, по дефициту оснований соответственно $-2,26 \pm 2,6$ и $0,1 \pm 2,22$ ($p < 0,05$) при отсутствии сдвигов рН. Указанные показатели, полученные при использовании ТВА-1, хотя и отражают некоторую тенденцию к росту во время операции, но находятся в пределах нормальных физиологических значений, как и при ТВА-2 и -3 [28]. Согласно полученным результатам, можно говорить об отсутствии эндокринной и метаболической реакции организма в ответ на операционную травму в условиях рассматриваемых мультимодальных методов ТВА с СД, что в сочетании со стабильным клиническим течением анестезии указывает на их эффективность в разработанных балансах доз, позволяющих сохранить адекватное естественное дыхание.

Этап выхода из ТВА с СД и ранний послеоперационный период. При соблюдении технологии проведения описанных методов анестезии сроки восстановления психомоторных функций (время восстановления сознания, двигательных функций, способности правильно отвечать

на вопросы) весьма коротки и составляют от 1,5 до 3 мин в зависимости от использованного метода.

По критерию срока посленаркозной реабилитации из предлагаемых методов анестезии следует отдать предпочтение ТВА-3, так как при этом быстрое пробуждение (1,5–2 мин) и амнезия периода анестезии и операции достигаются при минимальных дозах всех психотропных компонентов анестезии, которые достоверно ниже, чем в двух других методах, в том числе для кетамина почти в два раза.

Сразу после окончания операции большинство больных не испытывают болевых ощущений в области раны. Первые болевые ощущения появляются через 1,3–2 ч и устраняются внутримышечным введением неопиоидного анальгетика — кетопрофена (Кетонала) (100 мг), или лорноксикама (Ксефокама) (8 мг), или баралгина (2,5–3 мл). В дальнейшем при появлении боли используется трамадол в разовой дозе 100 мг (200–400 мг/сут) в сочетании с одним из вышеуказанных неопиоидных анальгетиков.

После операций в условиях ТВА с СД обычно не возникает необходимости в госпитализации больных в ОРИТ. Многолетняя практика МНИОИ им. П.А. Герцена показала, что этих пациентов достаточно наблюдать в палате пробуждения с использованием прикроватного монитора в течение 1–2 ч, после чего их переводят в палату профильного хирургического отделения. Исключение составляют пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, наблюдаемые в ОРИТ до утра следующего дня.

Общее число больных, оперированных в условиях ТВА с СД, превышает 7 тыс. При ежедневном рутинном использовании этих методов осложнений, имевших негативные последствия для пациентов или повлекших отмену оперативного вмешательства, не было. Однако в своей работе анестезиолог может столкнуться с некоторыми сложностями, которые при своевременном обнаружении и устранении не нанесут вред больному.

Наиболее пристального внимания при проведении ОА с СД заслуживает обеспечение проходимости дыхатель-

ных путей и адекватной легочной вентиляции. Вследствие расслабления мускулатуры дна полости рта во время анестезии возможно западение языка, которое легко устраняется выведением вперед нижней челюсти или введением воздуховода.

Вследствие депрессивного влияния опиоидных анальгетиков на дыхательный центр у отдельных пациентов (особенно у лиц пожилого и старческого возраста) возможно развитие депрессии дыхания вплоть до апноэ, что требует кратковременной вспомогательной вентиляции с помощью маски наркозно-дыхательного аппарата. Для предупреждения депрессии дыхания необходимо тщательно титровать дозы препаратов, учитывая индивидуальную реакцию каждого пациента, а также не допускать промедления с началом операции после окончательного введения пациента в состояние анестезии. Начало хирургических манипуляций действует на дыхание активирующим образом, а задача анестезиолога заключается в подборе такого баланса доз компонентов ТВА, при котором достигается уровень анестезии, достаточный для выполнения операции и не угнетающий дыхание. Если депрессия дыхания возникает на фоне хирургических манипуляций, это означает передозировку прежде всего фентанила. Следует тщательно соблюдать изложенные выше принципы ведения ТВА с СД, что предотвращает неудачи.

При работе по схеме пропофол–фентанил–кетамин ввиду сочетанного ваготропного влияния пропофола и его способности снижать общее периферическое сопротивление сосудов возможно развитие брадикардии и гипотензии, которые быстро устраняются атропином.

Поскольку большой объем и травматичность выполняемых оперативных вмешательств не позволяют исключить из анестезиологического пособия опиоидный анальгетик, способствующий развитию послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), пациентам сразу после вводного наркоза целесообразно внутривенно вводить антиэметик (предпо-

чительно антагонист 5-НТ₃-рецепторов ондастерон в дозе 4–8 мг).

Опасных осложнений при применении разработанных методов ОА с СД не отмечено.

Показания к выбору конкретного метода ТВА с СД зависят в основном от особенностей конкретного пациента. Использование методов ТВА с СД дает хорошие результаты у разного контингента пациентов, в том числе у лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако следует иметь в виду описанные выше особенности дозирования мидазолама у пожилых. Пациентам с тахикардией (аритмией) и гипертензией наиболее показана анестезия по схеме пропофол–фентанил–кетамин. В большинстве случаев предпочтительна методика сбалансированной анестезии с использованием двух гипнотиков — мидазолама и пропофола, которые благодаря взаимному потенцированию используются в минимальных дозах (значительно ниже общепринятых для каждого из этих компонентов в моноварианте), сводящих к минимуму возможные побочные эффекты и одновременно сохраняющих их главные полезные свойства (выключение сознания, амнезия, быстрое восстановление психомоторных функций после анестезии). При использовании двух гипнотиков достигается также сокращение до минимума доз центральных антиноцицептивных компонентов (фентанила и кетамина), что практически исключает развитие депрессии дыхания. Важным доводом в пользу этого метода служит также его невысокая стоимость благодаря небольшому расходу обоих гипнотиков, не превышающему на операцию длительностью 1 ч одну ампулу мидазолама (10–15 мг) и одну ампулу пропофола (200 мг). Наилучший результат достигается именно при использовании комбинации двух гипнотиков.

Таким образом, методы ТВА с СД отличаются технической простотой, позволяют обеспечить хорошее качество ОА при использовании малых доз ее компонентов,

безопасных для пациентов; не требуют дорогостоящего оборудования; обеспечивают быструю посленаркозную реабилитацию пациентов, позволяющую увеличить оборот операционного стола и избежать помещения оперированных больных в отделение реанимации. Разработанные методы экономически выгодны, стоимость каждого из них в среднем на 25% ниже, чем эндотрахеальной анестезии на основе тех же компонентов. В использовании ларингеальной маски при проведении описанных методов ТВА с СД необходимости не возникает, что подтверждает собственная рутинная практика.

11.2. Тотальная внутривенная анестезия с самостоятельным дыханием при инвазивных лечебных и диагностических вмешательствах

Такие вмешательства широко распространены в разных областях хирургии и связаны с психоэмоциональным напряжением пациента, страхом перед предстоящей болью, поэтому требуют участия анестезиолога, определяющего объем необходимого в каждом конкретном случае анестезиологического пособия в зависимости от степени травматичности, продолжительности, условий проведения процедуры (амбулаторно или в условиях стационара), особенностей пациента. В любом случае предпочтительны хорошо управляемые, безопасные варианты пособия, устраняющие психологические реакции и болевые ощущения пациента без угнетения жизненно важных функций, дающие возможность быстро восстановить его нормальные психомоторные процессы по окончании вмешательства и избежать побочных эффектов. Ингаляционная анестезия в этом аспекте не рассматривается, поскольку лимитирующими факторами являются необходимость наличия специальной наркозно-дыхательной аппаратуры и экологическая небезопасность при проведении анестезии с СД пациента. Главного внимания заслуживают средства вну-

тривенной седации, анестезии и аналгезии, а также в ряде случаев местные анестетики. Исходя из этого перечня, можно использовать разные варианты анестезиологического пособия.

В случаях когда безболезненное выполнение вмешательства возможно при использовании одной местной анестезии, но есть опасность осложнений, связанных с сопутствующими заболеваниями или пациент испытывает страх, настаивает на «наркозе» (например, при удалении зубов), целесообразным вариантом может быть премедикация бензодиазепиновым транквилизатором в сочетании с атропином и антигистаминным препаратом с последующим медленным внутривенным введением субнаркологических доз пропофола (болюсы 10–20 мг) до достижения состояния глубокой седации и психологической релаксации в сочетании с местной анестезией при сохранении контакта с больным, как это описано стоматологами [3] и практикуется также в нашей работе. При этом достигаются нормальные условия для проведения вмешательства при отсутствии эмоциональных и других реакций пациента; отмечают также амнезию периода манипуляций, вероятно, за счет действия транквилизатора.

При кратковременных, в том числе амбулаторных операциях, выполняемых без местной анестезии, в качестве оптимального метода по простоте применения, скорости наступления и прекращения анестезии рассматривают ТВА с СД «пропофол–фентанил» [5, 21, 26]. Метод используют после обязательной премедикации атропином для профилактики известных парасимпатомиметических гемодинамических эффектов пропофола и фентанила. При продолжительности операций до 30–40 мин начальные дозы пропофола составляют в среднем 2,5 мг/кг, фентанила 0,0012 мг/кг с поддержанием анестезии без депрессии дыхания введением микродоз пропофола (20–30 мг) и фентанила (0,025–0,05 мг) каждые 10–15 мин. При прекращении введения фентанила за 10–15 мин и пропофола за 2–3 мин до окончания операции восстановление сознания наступит

пает в течение 2–2,5 мин, словестного контакта в течение 3 мин и координации движений в течение 4 мин. Метод удобен и прост, не оставляет последствий и не сопровождается побочными симптомами у обычного контингента пациентов I–II категории ASA, но его применение требует осторожности у лиц с исходной брадикардией, гипотензией, а у получающих текущую антиаритмическую и/или гипотензивную терапию требуется определение конкретной тактики: сохранение сердечно-сосудистой терапии и использование другого метода анестезии или проведение описанной ТВА с СД после временной отмены либо коррекции доз сердечно-сосудистых препаратов во избежание критической брадикардии и гипотензии во время ТВА.

Разные варианты внутривенной седации и аналгезии с сохранением сознания и спонтанного дыхания пациента используются при проведении рентгеноэндоваскулярных и эндоскопических манипуляций — как плановых, так и неотложных. Описано применение для этих целей комбинаций пропофол–фентанил, мидазолам–фентанил (в том числе с использованием флумазенила для нейтрализации остаточного эффекта мидазолама по окончании процедуры), а также кетамин–пропофол в соотношении 1:4 [11, 29]. По данным исследователей, все эти методы создают необходимые условия для выполнения инвазивных манипуляций, но их течение имеет свои особенности. Комбинация пропофол–фентанил приводит к более выраженному снижению ЧСС и АД, чем другие методы; наибольшая стабильность показателей кровообращения отмечается при использовании сочетания пропофол–кетамин, вероятно, за счет их взаимно нивелирующих гемодинамических эффектов. Степень седации во всех группах оценивается как достаточная (3 балла по шкале Ramsay), постпроцедурное восстановление психомоторных функций происходит быстро (несколько позже после седоаналгезии по методу мидазолам–фентанил без флумазенила).

Еще одна сфера применения внутривенной седации и аналгезии с СД пациента — операции, выполняемые на

фоне регионарных или нейроаксиальных блокад. Системная седоаналгезия показана даже при высокоэффективной регионарной блокаде для предотвращения психоэмоционального и позиционного дискомфорта оперируемого пациента [6, 22].

В собственной практике внутривенная седация (мидазолам) или аналгоседация сбалансированными индивидуально подобранными малыми дозами мидазолама и фентанила (или кетамина), пропофола и фентанила (или кетамина) с сохранением самостоятельного дыхания часто применяются на фоне спинальной анестезии при выполнении трансуретральной резекции мочевого пузыря и брахитерапии при раке предстательной железы. Такое сочетанное анестезиологическое пособие создает оптимальные условия как для пациента, так и для работы хирурга. Пациент не испытывает неприятных ощущений, не реагирует на манипуляции и не сохраняет в памяти этап операции. Отсутствие двигательных реакций пациента позволяет хирургу выполнить прецизионную работу по удалению опухолевых очагов или внедрению в стенку мочевого пузыря радиоактивных зерен, не прибегая к тотальной миорелаксации и ИВЛ. При такой тактике пациенты по окончании операции стабильны, коммуникабельны, не нуждаются в госпитализации в ОРИТ и поступают в свою палату.

Указанные варианты аналгоседации нередко используются также при разнообразных эндоскопических исследованиях в сочетании с местной анестезией, но такая сочетанная тактика недостаточна для использования в эндоскопической хирургии опухолевых поражений дыхательных путей. Типичная анестезиологическая тактика в этих случаях предусматривает проведение ТВА на основе мидазолама (или диазепама), пропофола (или барбитуратов) в сочетании с фентанилом на фоне тотальной миорелаксации с индивидуальным выбором способа ИВЛ (объемная через жесткий тубус бронхоскопа, высокочастотная чрескатетерная или инъекционная, с соблюде-

нием многих технических деталей в зависимости от локализации патологического процесса). Этому посвящена специальная литература [2, 10, 30].

11.3. Тотальная внутривенная анестезия с самостоятельным дыханием в видеоэндоскопической хирургии гортани

В данном разделе приводятся результаты собственных исследований по разработке и внедрению в практику эндоскопической лазерной хирургии гортани метода ТВА с СД, осуществляемого анестезиологом-реаниматологом, в сочетании с местной анестезией гортани, выполняемой эндохирургом. Актуальность этого исследования определялась серьезными недостатками и ограничениями традиционной тактики ОА с ИВЛ при операциях на гортани, в процессе которых либо используют специальный опорный ларингоскоп (типа Шторца или Клейнзассера), через который осуществляется инъекционная или высокочастотная вентиляция легких, либо производится интубация трахеи узкой трубкой через пораженную опухолью гортань и проводится объемная ИВЛ. В обоих случаях в той или иной степени ограничивается поле зрения для эндохирурга; образующийся при лазерной коагуляции опухоли дым при любом способе ИВЛ забрасывается в нижележащие отделы дыхательных путей, заполняя их и ухудшая видимость. Задымление приводит к раздражению слизистой дыхательных путей, повышению секреции, отеку, может также оказывать общее действие на газовый состав крови за счет диффузии дыма через альвеолярные мембраны. Эвакуация дыма из дыхательных путей при отсутствии активного выдоха на фоне ИВЛ (особенно высокочастотной) затруднена, имеет место тенденция к нарастающей гиперкапнии. Устранение всех перечисленных проблем возможно только при выполнении операции на фоне СД

пациента. Однако это весьма проблематично ввиду обильной иннервации гортани чувствительными и двигательными ветвями блуждающего и симпатического нервов, что определяет высокую рефлексогенность даже минимальных воздействий (например, прикосновения) на слизистую гортани. Ответные реакции проявляются резким кашлем, вагальными или симпатическими рефлекторными сердечно-сосудистыми реакциями. Практика показывает, что хорошо выполненная поверхностная местная анестезия слизистой оболочки гортани позволяет провести без выраженных реакций пациента только осмотр элементов и просвета гортани, но инвазивные манипуляции при этом невозможны. При глубоких манипуляциях, связанных с удалением или лазерной деструкцией опухолей гортани в столь рефлексогенных зонах, блокада периферических афферентов местным анестетиком недостаточна, необходима надежная системная анестезия и арефлексия, исключаяющие кашлевую и двигательную реакции пациента, что обычно требует применения миорелаксантов, а следовательно и ИВЛ.

Приступая к разработке метода анестезии с сохранением СД для операций на гортани, исходили прежде всего из принципа мультимодальности и выбора компонентов с разным механизмом антиноцицептивного действия, чтобы получить оптимальный суммарный эффект при сниженных дозах, безопасных в плане исключения депрессии дыхания. Как было рассмотрено выше, этот принцип был использован и при ТВА с СД для неполостных операций, но операции на гортани отличаются особой рефлексогенностью и предъявляют более высокие требования к анестезии. Исследование выполнено при участии В.В. Соколова, Л.Г. Торчинского, М.С. Ветшевой, Л.В. Телегиной.

Для обеспечения полноценной и хорошо управляемой анестезии и арефлексии осуществлен целенаправленный выбор средств анестезии и анальгезии периферического и центрального действия, потенциально способных соз-

дать необходимые условия для операций на гортани без выключения СД пациента, а затем разработана, апробирована и внедрена методика их оптимального использования.

Компоненты сочетанной ТВА с СД включают:

- средства превентивной защиты периферического действия, подавляющие возбудимость рецепторов дыхательных путей непосредственно в зоне вмешательства (НПВП или ГКС и местный анестетик);
- анальгетики центрального действия — опиоиды трамадол и фентанил, используемые на разных этапах;
- модулятор опиоидной анальгезии кетамин в специальных дозах;
- гипнотики — мидазолам и пропофол.

Технически методика реализуется следующим образом.

Премедикация является первым этапом АЗ, проводится за 30 мин до начала вмешательства и включает мидазолам в среднем 0,07 мг/кг внутримышечно для седации, НПВП — лорноксикам (Ксефокам) 8 мг или кетопрофен (Кетонал) 1,5 мг/кг (при противопоказаниях к НПВП — дексаметазон 8 мг) внутримышечно, холинолитик атропин 0,01 мг/кг подкожно и опиоид трамадол 1,5 мг/кг внутримышечно для центральной анальгезии и снижения кашлевого рефлекса к началу местной анестезии гортани.

На фоне данной комплексной премедикации эндоскопический хирург выполняет местную поверхностную анестезию слизистой гортани и трахеи 5% раствором лидокаина (8–10 мл), после чего переходят к индукции ТВА. При выборе гипнотика учитывается прежде всего продолжительность предстоящего вмешательства. Для кратковременных операций (до 20–30 мин) гипнотиком выбора является пропофол, введение которого начинается с болюсной дозы 30–40 мг, с последующим поддержанием внутривенной инфузии со средней скоростью 3 мг/мин (предпочтительно с помощью шприцевого дозатора). При отсутствии последнего вводят внутривенно капельно заранее приготовленный

раствор пропофола из расчета 100 мг в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида (т.е. 1 мг в 1 мл) со скоростью 60 капель в минуту. Возможны индивидуальные варианты большей или меньшей потребности в пропофоле для поддержания сна при сочетании с другими компонентами ТВА. На фоне предварительной периферической антиноцицептивной блокады дыхательных путей требуются минимальные дозы анальгетиков центрального действия: болюсные дозы фентанила составляют 0,025–0,05 мг с последующим введением 12,5–25 мг кетамина. Эти центральные анальгетики вводятся каждые 10–15 мин на фоне продолжающейся внутривенной инфузии пропофола, с внимательным наблюдением за пациентом, состоянием его дыхания и сердечно-сосудистой деятельности по данным обязательного непрерывного мониторинга систолического и диастолического АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂.

При продолжительности эндоларингеальных операций свыше 30 мин индукцию анестезии целесообразно начинать с внутривенного введения небольшой дозы мидазолама (2,5–5 мг), потенцирующего эффект других компонентов ТВА, после чего переходить на инфузию пропофола и болюсное введение фентанила и кетамина, тщательно балансируя дозы всех компонентов, чтобы поддерживать адекватную АЗ без вегетативных и двигательных реакций пациента на манипуляции эндохирурга и без депрессии дыхания. Необходимые для этого средние дозы компонентов ТВА на 1 ч эндоларингеальной операции отражены в табл. 11.4. Эти дозы рассчитаны по данным собственного опыта первых 77 анестезий, получивших дальнейшее применение во время лазерной деструкции опухолей гортани [15, 24, 25].

Разработанный метод ТВА с СД в сочетании с местной анестезией дыхательных путей в большинстве случаев обеспечивает хорошее качество анестезии и арефлексии, позволяя сохранить адекватную спонтанную вентиляцию легких при условии отсутствия резко выраженного сте-

ноза гортани, создающего риск асфиксии. Некоторые пациенты, особенно с распространенным рецидивирующим папилломатозом гортани, поступают для очередной операции, уже имея в анамнезе наложенную по экстренным показаниям трахеостому. В случае имеющегося опухолевого стеноза гортани III степени со стридорозным дыханием используют ТВА с ИВЛ или проводят предварительную экстренную трахеостомию.

Таблица 11.4

Схема ТВА с СД при эндоларингеальных операциях

Препарат	Средние дозы	
	премедикация, мг/кг	анестезия, мг/кг/ч
Мидазолам	0,07	0,07
Кетопрофен	1,5	
Трамадол	1,5	
Атропин	0,01	
Пропофол		2,0
Фентанил		0,002
Кетамин		0,75
Лидокаин 5% местно		8–10 мл

Примечание. Представленные средние округленные дозы компонентов ТВА могут несколько варьировать у разных пациентов; оптимальный баланс проводится индивидуально.

Из 77 больных опухолями гортани со стенозом I–II степени у 75 (97,4%) лазерная деструкция опухолей была выполнена без существенных кашлевых и двигательных реакций, при стабильных нормальных показателях АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂, с быстрым восстановлением сознания и речевого контакта в течение 1–3 мин по окончании манипуляций эндохирурга. Нарушений дыхания в постнаркозном периоде не отмечено. Для аналгезии, уменьшения отека и воспаления в зоне вмешательства госпитализированным пациентам в 1–2-е сут назначали внутримышечные инъекции трамадола 50–100 мг трижды в сутки в сочетании с НПВП (кетопрофен (Кетонал) 100 мг дважды в сутки) или с дексаметазоном (8 мг/сут). Амбулаторным пациентам после удаления небольших опухолей гортани

достаточна послеоперационная оральная терапия НПВП в течение 2–3 дней.

У 2 пациентов (2,6%) начало работы эндохирурга сопровождалось выраженной кашлевой реакцией, а увеличение дозы пропофола и/или фентанила приводило к депрессии дыхания. Поэтому операцию продолжили после интубации трахеи трубкой № 6 в условиях ТВА с объемной ИВЛ. Эти наблюдения указывают на наличие индивидуальных, отличающихся от большинства особенно высокой реактивностью и требующих использования специальной анестезиологической тактики, что наблюдается и в других областях хирургии.

Следует иметь в виду, что у больных пожилого возраста необходимо особенно тщательное титрование микродоз компонентов ТВА. Эти пациенты особенно чувствительны к транквилизатору и опиоиду, которые в сочетании даже в микродозах могут вызывать нарушение дыхания за счет релаксации мышц языка и глотки (мидазолам) и центральной депрессии дыхания (фентанил). Эти эффекты легче проявляются вне действия внешних раздражителей, поэтому вводить пациента в состояние ТВА следует непосредственно перед началом манипуляций эндохирурга, как это было подчеркнуто выше для ТВА с СД при неполостных хирургических операциях.

Эндохирурги высоко оценивают возможность выполнения эндоларингеальных операций на «свободной» гортани при естественном дыхании пациента благодаря полному обзору операционного поля и свободе манипуляций и предпочитают этот вариант анестезиологического обеспечения.

Таким образом, сочетанная мультимодальная ТВА с СД и местная поверхностная анестезия слизистой гортани в подавляющем большинстве случаев позволяют успешно выполнить эндоларингеальное вмешательство при сохранении адекватной вентиляции легких, без тотальной миорелаксации и ИВЛ.

Мультимодальная внутривенная общая анестезия в сочетании с местной анестезией дыхательных путей, а также особенности объемной и высокочастотной ИВЛ при эндоскопическом удалении опухолей бронхов рассматриваются в серии публикаций [15, 24, 25].

Литература

1. *Бунятян А.А.* Актуальные вопросы тотальной внутривенной анестезии // Вестник интенсивной терапии. Актуальные вопросы общей анестезии и седации. — 1998. — С. 1–6.
2. *Бунятян А.А., Мизиков В.М., Кардашян Р.А., Кочнева З.В.* Диприван (пропофол) в анестезиологическом обеспечении эндоскопических операций на трахеобронхиальном дереве // Анестезиол. и реаниматол. — 1994. — № 6. — С. 4–7.
3. *Грицук С.Ф., Шафранский А.П.* Применение дипривана на амбулаторном стоматологическом приеме у лиц с высоким уровнем психоэмоционального напряжения // Вестник интенсивной терапии. — 1999. — № 1. — С. 46–48.
4. *Калви Т.Н., Уильямс Н.Е.* Фармакология для анестезиологов. — М.: Бином, 2007. — С. 81–87.
5. *Китиашвили И.З.* Компоненты и методы общей анестезии при малых хирургических операциях и травматичных манипуляциях: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
6. *Козлов С.П.* Современная регионарная анестезия в пластической и реконструктивной хирургии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.
7. *Лихванцев В.В., Субботин В.В., Журавель С.В., Казанникова А.Н.* Некоторые этические и клинико-финансовые аспекты современной анестезиологии // Вестник интенсивной терапии. — 1999. — № 1. — С. 12–16.
8. *Лысенко Г.В.* Выбор компонентов и оценка адекватности анестезии с сохраненным самостоятельным дыханием больных в онкохирургии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
9. *Мизиков В.М.* Диприван (пропофол): фармакокинетика, фармакодинамика, применение // Вестник интенсивной терапии. Диприван. — 1995. — С. 1–8.
10. *Мизиков В.М.* Современное анестезиологическое обеспечение в эндоскопической хирургии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.
11. *Мизиков В.М., Мустафаева М.Н., Кочнева З.В.* Управляемая медикаментозная седация: современные и новые тенденции // Проблема безопасности в анестезиологии: Материалы междунар. конф., Москва, 3–4 окт. 2007. — С. 70–71.
12. *Осипова Н.А.* Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии. — Л.: Медицина, 1988.
13. *Осипова Н.А.* Пропофол (диприван) в современной поликомпонентной общей анестезии // Вестник интенсивной терапии. — 1999. — № 1. — С. 17–21.

14. *Осипова Н.А.* Психотропные и гипнотические средства в анестезиологии: эволюция, свойства, выбор // Лекции и программные доклады VII Съезда анестезиологов и реаниматологов. — СПб., 2000. — С. 65–67.
15. *Осипова Н.А., Ветшева М.С., Соколов В.В., Торчинский Л.Г.* Анестезиологическое обеспечение в эндоскопической хирургии опухолей гортани, трахеи и бронхов: Пособие для врачей. — М., 2004. — 29 с.
16. *Осипова Н.А., Долгополова Т.В.* Общая анестезия при неполостных операциях у онкологических больных старше 70 лет // III Всерос. съезд онкологов. — Ростов-на-Дону, 1986. — С. 136–138.
17. *Осипова Н.А., Лысенко Г.В., Ветшева М.С. и др.* Актуальные аспекты анестезии со спонтанным дыханием больных // Анестезиол. и реаниматол. — 1991. — № 4. — 62–66.
18. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Сергеева И.Е.* Методические аспекты клинического применения дипривана (пропофола) // Вестник интенсивной терапии. Диприван. — 1996. — С. 1–6.
19. *Осипова Н.А., Селезнева А.И., Поворинская К.В.* Атаралгезия с самостоятельным дыханием при некоторых диагностических операциях // Тезисы докладов I Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. — Свердловск, 1974. — С. 277–279.
20. *Осипова Н.А., Хороненко В.Э.* Внутривенные анестетики и гипнотики // Анестезиология: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 329–350.
21. *Осипова Н.А., Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Сергеева И.Е.* Медицинская технология «Методики внутривенной общей анестезии с самостоятельным дыханием при неполостных операциях»: Рег. удостоверение ФС-206/276-У от 19.09.2006. — М., 2006. — 28 с.
22. *Светлов В.А., Зайцев А.Ю., Козлов С.П.* Сбалансированная анестезия на основе регионарных блокад: стратегия и тактика // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 4. — С. 4–12.
23. *Смит И., Уайт П.* Тотальная внутривенная анестезия. — М.: Бином, 2006. — С. 40–65.
24. *Соколов В.В., Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Осипова Н.А. и др.* Возможности эндобронхиальной хирургии и терапии в онкологии // Онкохирургия. — 2010. — Т. 2. — № 1. — С. 4–13.
25. *Торчинский Л.Г., Осипова Н.А., Ветшева М.С. и др.* Общая анестезия и вентиляция легких при эндоскопических операциях по поводу опухолей гортани, трахеи и бронхов // Анестезиол. и реаниматол. — 2001. — № 5. — С. 22–26.
26. *Федоров С.А., Лихванцев В.В., Кичин В.В. и др.* Анестезия при диагностических эндоскопических вмешательствах // Анестезиол. и реаниматол. — 2010. — № 3. — С. 60–63.
27. *Хороненко В.Э.* Методы внутривенной анестезии с самостоятельным дыханием онкологических больных: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
28. *Хороненко В.Э., Осипова Н.А., Сергеева И.Е. и др.* Внутривенная общая анестезия с сохраненным самостоятельным дыханием при неполостных онкологических операциях // Анестезиол. и реаниматол. — 2001. — № 5. — С. 36–40.

29. *Andolfatto G.A.* A prospective evaluation of «Ketofol» (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department // *Annals of Emergency Medicine*. — 2006. — Vol. 49. — № 1. — P. 23–30.
30. *Friedrich G., Mausser G., Nemeth E.* Development of a jet tracheoscope. Value and possible uses in superimposed high frequency jet ventilation in endoscopic surgery of the respiratory tract // *HNO*. — 2002. — Vol. 50. — № 8. — P. 719–726.

ГЛАВА 12

АНЕСТЕЗИЯ И ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНАЛГЕЗИЯ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

12.1. Особенности пациентов клиник ортопедической и онкоортопедической хирургии

Возможности ортопедической хирургии прогрессивно расширяются благодаря созданию и внедрению новых технологий, прежде всего биоинертных имплантов и эндопротезов. Это влечет за собой значительное увеличение потока лечебно-восстановительных ортопедических операций у пожилых пациентов с переломами трубчатых костей и артрозами крупных суставов конечностей, а также у онкологических больных с опухолевым поражением разных отделов опорно-двигательного аппарата.

Ортопедические операции, особенно на нижних конечностях и костях таза, сопряжены с развитием сильного послеоперационного болевого синдрома, лимитирующего восстановление двигательной активности пациента, что может повышать риск тромбоэмболических осложнений. Считают, что случаи сильной послеоперационной боли, не купируемой стандартной терапией морфином, чаще имеют место в ортопедической, чем в абдоминальной хирургии. В специальном исследовании, выполненном у 3036 паци-

ентов ОРИТ в ранний период (0,5–3 ч) после ортопедических и общехирургических операций в условиях общей анестезии, установлено, что боль $> 6/10$ ВАШ и/или «непереносимая» зарегистрирована у 285 (9,4%) пациентов, из которых 175 составили перенесшие ортопедические вмешательства и 110 — абдоминальные. При этом у ортопедических пациентов боль, резистентная к морфину и требующая дополнительного использования кетамина и диклофенака, наблюдалась чаще, чем у абдоминальных [26].

Известно, что интенсивность любого послеоперационного болевого синдрома зависит от многих факторов, в первую очередь от качества АЗ пациента во время оперативного вмешательства.

Применительно к ортопедической хирургии следует выделить следующие нередко встречающиеся специфические факторы, затрудняющие достижение адекватной периоперационной АЗ пациента или создающие риск опасных осложнений:

- предоперационный болевой синдром, связанный с патологическим процессом в костях и/или суставах;
- предшествующая анальгетическая терапия и ее возможные нежелательные последствия;
- ограниченная двигательная активность перед операцией и длительная иммобилизация после операции;
- связанное с операцией повреждение/пересечение нервов, приводящее к развитию трудно купируемого нейропатического, в том числе фантомного, болевого синдрома;
- все указанные факторы особенно часто встречаются и суммируются у онкоортопедических больных, дополнительно усиливаясь токсическими последствиями повторных курсов полихимиотерапии (ПХТ) и/или лучевой терапии (ЛТ).

При местно-распространенных злокачественных опухолях проксимальных отделов конечностей, таза, верхнего

плечевого пояса, вовлекающих в процесс магистральные сосудисто-нервные пучки и большие объемы мягких тканей, возникает необходимость выполнения расширенных операций: межлопаточно-грудной ампутации, межподвздошно-брюшного вычленения. Это сопровождается массивной травмой тканей, образованием обширных раневых поверхностей, развитием сильного послеоперационного болевого синдрома, плохо поддающегося традиционной терапии с использованием опиоидных и неопиоидных анальгетиков, регионарных блокад [17].

Существенным дополнительным фактором риска у онкоортопедических больных являются *повторные курсы предоперационной противоопухолевой ЛТ и/или ПХТ*, проводимые при костных опухолях, чувствительных к этим видам консервативной терапии, что позволяет повысить эффективность хирургического лечения. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что разные виды противоопухолевого лечения отражаются на состоянии резистентности организма, приводя к активации свободно-радикальных процессов и падению потенциала антиоксидантной и иммунной защиты организма [6, 23].

Эти процессы активизируются также под влиянием анестезии, операции и кровопотери и могут достигать уровня окислительного стресса, опасного развитием органных расстройств и полиорганной недостаточности, осложняющих течение послеоперационного периода и требующих комплексной интенсивной терапии с использованием специальной активной антиоксидантной терапии [20]. В связи с изложенным онкоортопедическим больным, получающим предоперационное противоопухолевое лечение, целесообразно назначать профилактическую антиоксидантную терапию (аскорбиновая кислота до 500 мг/сут, α -токоферол 200–400 мг/сут), а в случаях перенесенной массивной интраоперационной кровопотери в послеоперационном периоде должна проводиться более активная антиоксидантная и иммунотерапия с использованием препаратов последнего поколения — церулоплазмينا

и лактоферрина (аналогов естественных эндогенных антиоксидантов организма человека) — по разработанной в институте технологии [14, 21].

Таким образом при подготовке к операции онкоортопедических больных, часто подвергаемых предоперационной лекарственной и/или лучевой противоопухолевой терапии, следует предусматривать меры профилактики вызываемых ею нарушений иммунной и антиоксидантной защиты организма в целях снижения общего риска хирургического лечения.

Иммобилизация является известным фактором риска многих осложнений у ортопедических пациентов, в первую очередь тромбоэмболических. В отличие от обычного контингента ортопедических пациентов, операции у онкологических больных этого профиля отличаются более высокой кровопотерей ввиду стремления хирургов к максимальному радикализму операции, в том числе при тесной связи опухоли с крупными сосудами. В таких случаях анестезиолог-реаниматолог не может единолично решать вопрос о проведении антитромботической профилактики препаратами гепарина, несмотря на потенциальную опасность тромбоэмболических осложнений, и по просьбе хирургов предоперационная профилактика низкомолекулярным гепарином (НМГ) может не проводиться, а после операции сроки начала терапии НМГ определяются совместно с онкоортопедами с учетом масштабов перенесенной кровопотери, объема геморрагического отделяемого по дренажам и показателей гемокоагуляции.

Предоперационная боль у пациентов ортопедического и травматологического профиля обычно относится к разряду скелетно-мышечной. Ее подразделяют на воспалительную и невоспалительную [25]. Воспалительная боль обусловлена раздражением и сенсibilизацией ноцицепторов в патологическом очаге, как это имеет место при костных опухолях с вовлечением надкостницы и мягких тканей, богатых сенсорными нервными окончаниями. Механизм невоспалительной боли связан с дисфункци-

ей проводящих боль нервных структур и сплетений, особенно при вовлечении их в патологический процесс. Этот тип боли характеризуется присоединением тех или иных сенсорных расстройств (гипералгезия, гиперестезия, онемение, жжение, аллодиния, «прострелы» и др.), утяжеляющих болевой синдром, и относится к разряду нейропатической.

Многие пациенты, поступающие для хирургического лечения в ортопедическую клинику, длительное время испытывали скелетно-мышечную боль и вынуждены были принимать анальгетики. Чаще всего это доступные безрецептурные препараты — НПВП, парацетамол, метамизол, степень анальгетической эффективности которых определяется характером и масштабами поражения костных структур. Предоперационный болевой синдром нарастающей интенсивности, резистентный к неопиоидным анальгетикам, характерен для костных опухолей. В случаях рецидивов заболевания и повторных операций могут возникать сложности с достижением адекватного обезболивания не только в связи с наступающим повышением болевой реактивности, но и со снижением эффективности многократно применявшихся ранее опиоидных анальгетиков, к которым формируется толерантность [11]. Значение «повторяющейся» боли в обострении болевой чувствительности было обосновано в разрешенных Этическим комитетом экспериментальных исследованиях у добровольцев, подписавших информированное согласие [39]. Ежедневные повторные сеансы тепловой стимуляции в течение 11 дней в режиме 1 °C выше и 3 °C ниже индивидуального болевого порога испытуемых приводили к достоверному нарастанию субъективных оценок интенсивности боли в процессе эксперимента на фоне усиления активности структур среднего мозга, таламуса, соматосенсорной коры, гиппокампа, что свидетельствует о развитии центральной сенситизации. Это установлено путем функционального магнитно-резонансного исследования процессов, происходящих в мозге при повторяющемся болевом воздействии. Авторы пола-

гают, что повышение болевой чувствительности в данном исследовании оказывается следствием активации гиппокампа, способствующей кодированию и закреплению болевой информации.

Дифференциальная диагностика ноцицептивной и нейропатической боли важна при наличии у пациента «болевого анамнеза» и реально существующей предоперационной боли. В этом случае анестезиолог должен быть привлечен к ведению больного сразу при поступлении его в стационар для правильной диагностики, адекватной периоперационной терапии боли и предотвращения дальнейшего персистирования болевого синдрома после операции. Именно в ортопедической клинике особую значимость приобретает дифференциальная диагностика типа боли в связи с наиболее высокой частотой развития НПБ, требующей специальных терапевтических подходов. Симптомы НПБ могут иметь место уже на этапе госпитализации пациентов с посттравматическими, опухолевыми и другими поражениями опорно-двигательного аппарата со сдавлением нервных структур, проявляющимся разнообразными расстройствами тактильной, болевой, температурной чувствительности, нарушающими качество жизни. Они могут выражаться внезапными пароксизмами боли по типу удара электрическим током, резким снижением чувствительности, онемением, стойким жжением или зудом, усиленными болезненными ощущениями в ответ на неболевые раздражители, такие как прикосновение, легкое нажатие пальцем, касание кожи теплым или прохладным предметом. Резко повышенная болевая реакция на индифферентные раздражители (*аллодиния*) относится к наиболее тяжелым проявлениям нейропатии [34]. НПБ усугубляется также при присоединении повышенной активности симпатической нервной системы (так называемая симпатически поддерживаемая/усиленная боль), что выражается нарушениями микроциркуляции, температуры, потоотделения в зоне поражения за счет вазомоторных реакций, связанных с освобождением норадреналина.

Симптомы исходной НПБ могут определяться и при наличии у пациента некоторых сопутствующих заболеваний (периферическая полинейропатия при диабете, хроническом алкоголизме), а также как следствие токсического побочного действия лекарственной ПХТ у онкологических пациентов [1].

Дифференциальная диагностика ноцицептивной и нейропатической боли в ортопедической клинике необходима на всех этапах хирургического лечения пациента, поскольку симптомы НПБ могут быть как компонентом исходного болевого синдрома, так и возникать в послеоперационном периоде в результате хирургической травмы или пересечения нервных образований. Более того, даже при отсутствии каких-либо исходных симптомов НПБ, при планировании выполнения пациенту оперативного вмешательства, связанного с травмой или пересечением нервов и, следовательно, с риском развития НПБ, целесообразно предусматривать профилактические мероприятия по предотвращению возможного НПБ, что является предметом специальных теоретических и клинических исследований. Эти исследования особенно актуальны в отношении ФБС (см. главу 13).

В хирургическом стационаре, в связи с дефицитом времени на проведение специальных исследований, можно руководствоваться простыми, но достаточно информативными критериями дифференциальной диагностики типа и интенсивности боли для определения наиболее рациональной тактики анестезии и периоперационной анальгезии у конкретного пациента. При этом следует исходить из известных классификаций типов, интенсивности боли и опросников для идентификации симптомов НПБ (см. главу 9).

Схему диагностики боли в ортопедической клинике можно представить следующим образом.

Определение типа боли:

- ноцицептивная (физиологическая);
- нейропатическая (боль + сенсорные расстройства).

Устанавливается с помощью опросника DN4 и/или анкеты боли PainDETECT (см. Приложения 1 и 2).

Определение интенсивности боли по ШВО в баллах:

- 0 — боль отсутствует;
- 1 — отсутствие боли в покое, слабая при движениях;
- 2 — слабая боль в покое и умеренная при движениях;
- 3 — умеренная боль в покое, сильная при движениях;
- 4 — сильная боль даже в покое.

Эта простая шкала позволяет быстро (в течение 5–10 мин) оценить тип и интенсивность боли в процессе беседы и осмотра пациента, получив от него ответы на вопросы готовых анкет и ШВО. При необходимости можно использовать уточняющие диагностические тесты (оценка реакции на укол иглой, прикосновение кисточкой, легкое давление, тепло, холод). Пациенты охотно сотрудничают с врачом и способны самостоятельно, после краткой инструкции, вносить нужные сведения в опросники, а врач проводит итоговую количественную оценку типа и интенсивности боли. При определении интенсивности боли чаще всего используют ВАШ от 0 до 10, однако для ортопедического контингента больных наиболее информативной представляется ШВО от 0 до 4, учитывающая степень болевых ощущений не только в покое, но и при движениях, что принципиально важно применительно к заболеваниям и повреждениям опорно-двигательного аппарата.

В случае наличия у пациента предоперационного болевого синдрома проводится идентификация его типа и интенсивности с использованием описанных диагностических критериев и назначается соответствующая анальгетическая терапия, проводимая до полного устранения боли к началу операции. При НБ используют традиционные анальгетики, избираемые в соответствии с интенсивностью боли (НПВП, неопиоидные анальгетики, слабый или сильный опиоид), при НПБ в качестве основного средства назначают антиконвульсант (прегабалин или габапентин), по показаниям сочетаемый с традиционными

анальгетиками с учетом интенсивности боли. Проведение анестезии и операции у пациента с неустранимой болью, т.е. «возбужденной» ноцицептивной системой, нецелесообразно, так как затруднит достижение стабилизации течения анестезии и лечение послеоперационной боли, повысит потребность в анестетиках и анальгетиках и может сопровождаться нежелательными последствиями для пациента, в том числе персистирующим послеоперационным болевым синдромом.

12.2. Выбор метода анестезии

У подготовленного к ортопедической операции пациента выбор метода анестезии зависит от определенных факторов: масштабов, локализации, продолжительности предстоящей операции, особенностей патологического процесса и самой операции, связанных или не связанных с травмой крупных нервных структур; индивидуальных особенностей пациента; принятых в каждом учреждении подходов к анестезиологическому обеспечению ортопедических операций. В ортопедической хирургии широко распространены разнообразные варианты регионарных блокад — центральных и периферических, позволяющих в большинстве случаев обеспечить эффективное торможение ноцицептивной иннервации в зоне операции, без необходимости проведения ОА в полном объеме. Это в особенности относится к наиболее часто выполняемым операциям на верхних и нижних конечностях, причем при операциях на верхних конечностях используют разные варианты проводниковой анестезии и блокаду плечевого сплетения, а при операциях на нижних конечностях преобладает использование нейроаксиальных (спинальной, эпидуральной) блокад, что отражено в многочисленных публикациях отечественных и зарубежных исследователей [2, 3, 9, 18, 19, 32, 33, 35].

В большинстве работ подчеркиваются преимущества регионарных методов обезболивания перед системным

введением анестетиков и анальгетиков на этапах хирургического лечения ортопедических больных, что позволяет получить хорошую аналгезию при значительном сокращении доз опиоидных анальгетиков или полном отказе от них.

Распространенной практикой после ортопедических операций является поддержание продленной невралной или эпидуральной блокады местным анестетиком в сочетании с системным введением НПВП или селективного ингибитора ЦОГ-2, в дополнение к которым при сильном болевом синдроме используется плановая терапия сильным опиоидом (обычно КПА морфином), а при умеренном — слабым опиоидом трамадолом. При противопоказаниях к противовоспалительным препаратам используется парацетамол. Существенное значение придают также оптимизации хирургических технологий, особенно при тотальном протезировании крупных суставов конечностей. Для лучшего качества и длительного поддержания опиоидной аналгезии рекомендуют отдавать предпочтение цементированным протезам перед нецементированными и по возможности избегать использования дренажей.

Собственный опыт касается анестезиологического обеспечения онкологических ортопедических операций, выполняемых по поводу злокачественных опухолей костей конечностей, таза, позвоночника. Общий опыт анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезбоживания при указанных онкоортопедических операциях превышает 1300 наблюдений; специальный научный анализ выполнен у 150 пациентов совместно с Л.А. Собченко и В.В. Петровой. Основные результаты опубликованы ранее [13].

Среди исследованного контингента больных 72% получили предоперационную ЛТ, ПХТ или ЛТ + ПХТ. Типичный вид такого пациента при поступлении на операционный стол: полное облысение, бледные кожные покровы. Эти внешние симптомы отражают связанные с токсическими последствиями противоопухолевой терапии гема-

тологические, органические и другие нарушения разной степени выраженности (анемия, гиповолемия, гипотрофия, снижение функции почек, печени).

У 41,4% больных выявлены сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, АГ II ст., дисциркуляторная энцефалопатия, аллергия, изменения ЭКГ и др.) в стадии компенсации; 21,7% пациентов поступили для лечения при наличии у них болевого синдрома разной интенсивности и длительности (от 6 нед. до 5 лет при рецидивном течении онкологического процесса). Эти пациенты получали анальгетическую терапию: неопиоидную (НПВП или метамизол) либо ее сочетание с трамadolом до 300 мг/сут или комбинированным анальгетиком трамadol 37,5 мг/парацетамол 325 мг до 6 таблеток в сутки, двое больных нуждались в инъекциях более мощного опиоида (бупренорфин 0,6 мг/сут).

К моменту операции, с учетом проведения предоперационной подготовки, 34,9% больных по физическому состоянию соответствовали I категории классификации ASA, 40,6% больных — II категории и 24,5% — III категории, т.е. $\frac{2}{3}$ имели умеренные или значительные системные расстройства.

Больным выполнены разнообразные онкоортопедические операции, преимущественно обширные, в том числе расширенные и одномоментные, в связи с местно-распространенными или метастатическими опухолями, такие как экстирпация крестца с резекцией прямой кишки, вертебрэктомия с двусторонней резекцией ребер или резекцией легкого, высокая ампутация конечностей (табл. 12.1), резекция трубчатых костей с эндопротезированием крупных суставов, обширные резекции с микрохирургической аутоотрансплантацией тканей пациента для закрытия больших раневых дефектов после удаления опухолей и др.

В зависимости от характера, локализации и продолжительности операции использовался тот или иной метод анестезии.

Таблица 12.1

Оперативные вмешательства, выполненные у обследованных ортопедических больных

Вид операции	Количество
Резекция длинных костей нижней конечности с эндопротезированием тазобедренного или коленного сустава	40
Резекция длинных костей верхней конечности с эндопротезированием плечевого или локтевого сустава	10
Межподвздошно-брюшное вычленение	9
Межлопаточно-грудное вычленение	9
Ампутация нижней конечности	7
Ампутация верхней конечности	3
Обширные операции с микрохирургической аутотрансплантацией комплексов тканей	5
Декомпрессивные и декомпрессивно-стабилизирующие операции при метастатическом поражении позвоночника	20
Интрамедуллярный остеосинтез при патологическом переломе или его угрозе	9
Удаление опухолей мягких тканей, пластика перемещенными тканями	17
Резекция костей таза	7
Другие	14
Всего	150

Премедикация во всех случаях включает бензодиазепиновый транквилизатор (мидазолам 0,07–0,1 мг/кг в/м), антигистаминный агент (хлоропирамин 0,2 мг/кг в/м), холинолитик атропин 0,01 мг/кг. Больным, имевшим дооперационный ХБС, в премедикацию включают привычные для них анальгетические средства (НПВП — лорноксикам (Ксефокам) 8 мг или кетопрофен (Кетонал) 100 мг, трамадол 100 мг в/м). В большинстве случаев вместо НПВП используется ГКС дексаметазон 8 мг в/м как превентивное противовоспалительное и противоотечное средство длительного действия с минимальными минералокортикоидными свойствами (НПВП в этом случае не назначается). ГКС многие исследователи придают большое значение как

адьюванту анальгетической терапии и средству профилактики системной воспалительной реакции, развивающейся на фоне экспрессии провоспалительных и проалгетических цитокинов (IL-1, -6, TNF- α) и тенденции к развитию окислительного стресса [30, 31, 38], что представляется особенно значимым при массивной травме тканей в онкоортопедии.

Наиболее обширные и длительные операции выполняются в условиях сочетанной (эпидуральной и общей) или мультимодальной общей эндотрахеальной анестезии; при операциях среднего объема и продолжительности на нижних конечностях и костях таза используется спинальная анестезия с сохраненным СД пациента.

Научный анализ указанных методов анестезии выполнен у трех групп пациентов: в первой группе применялась мультимодальная ОА с ИВЛ; во второй — сочетанная (общая и эпидуральная) анестезия с ИВЛ; в третьей — спинальная анестезия в сочетании с внутривенной аналгоседацией и СД пациента. Компоненты методов и их оптимальные средние дозы представлены в табл. 12.2 и 12.5.

Следует отметить, что проведение этапа *вводной анестезии* в группах мультимодальной общей и сочетанной эндотрахеальной анестезии с ИВЛ было аналогичным и осуществлялось по мультимодальному принципу: мидазолам $0,07 \pm 0,02$ мг/кг, кетамин $0,8 \pm 0,2$ мг/кг, фентанил $0,0025 \pm 0,000004$ мг/кг, пропофол (начало внутривенной инфузии в дозах, указанных в таблице). Интубация трахеи выполняется в условиях миоплегии сукцинилхолином. ИВЛ проводится смесью закиси азота и кислорода (2:1–3:1), тотальная миоплегия поддерживается пипекурония бромидом или другим антидеполяризующим миорелаксантом. Внутривенное введение ингибитора протеаз (апротинин или транексамовая кислота) начинается на этапе индукции до начала манипуляций хирурга (в расчете на апротинин 10–20 тыс. КИЕ к моменту разреза) с дальнейшим продолжением введения до суммарной дозы, указанной в таблице (эта доза может увеличиваться вдвое и более при высокой кровопотере). Использование

ингибитора протеаз важно независимо от метода анестезии для торможения продукции кининоподобных пептидов, повышающих проницаемость капилляров, экстравазацию жидкости и отек межклеточного пространства в оперируемых тканях, также вызывающих раздражение ноцицепторов и боль. Патогенетическая значимость интраоперационного применения антипротеазных препаратов типа апротинина повышается в условиях значительной кровопотери, так как они способствуют торможению развивающегося в этих условиях фибринолиза и снижению кровопотери.

Состояние больных на этапах анестезии и операции оценивали по данным клиники и непрерывного мониторинга АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂, ETCO₂ (монитор GE MEDICAL SYSTEMS DASH 3000 USA), динамики показателей КОС, газов периферической крови, Hb, Ht, глюкозы, калия, натрия плазмы крови (Bayer Health Care Rapidlab 865, Germany). Регистрировали объем кровопотери, инфузионно-трансфузионной терапии, мочеотделения. При операциях с прогнозируемой высокой кровопотерей использовалась технология реинфузии аутоэритроцитов (Cell-Saver). В послеоперационном периоде у пациентов, перенесших обширные операции, продолжали динамическое наблюдение за всеми указанными показателями в ОРИТ, использовали прикроватный монитор Schiller Arcus LCM Plus (USA) и соответствующую лабораторную диагностику.

Мультимодальная эндотрахеальная ОА, включающая комплекс агентов разного механизма антиноцицептивного действия (бензодиазепиновый транквилизатор, общие анестетики пропофол и закись азота, опиоид фентанил, антагонист NMDA-рецепторов кетамин (мини-дозы), ингибитор кининогенеза [апротинин]), проводится при всех больших и длительных операциях на верхних, нижних конечностях, костях таза и позвоночнике, в том числе выполняемых в условиях сочетанной анестезии с эпидуральной блокадой (табл. 12.2).

Таблица 12.2

Средние дозы компонентов мультимодальной общей и сочетанной (общей и эпидуральной) анестезии при больших онкоортопедических операциях

Препарат	Средние дозы, мг/кг/ч	
	ОА (3,5 ± 1,5 ч)	ЭА + ОА (4,8 ± 1,7 ч)
Мидазолам	0,04 ± 0,01	0,035 ± 0,01
Кетамин	0,68 ± 0,2	0,41 ± 0,14*
Фентанил	0,0025 ± 0,0007	0,001 ± 0,0004*
Пропофол	0,7 ± 0,08	0,5 ± 0,08*
Апротинин 10 тыс. (КИЕ)	60 тыс.	60 тыс.
N ₂ O, %	50–66	50–66
Ропивакаин, мг	—	75,3 ± 11,3

* $p < 0,05$ — достоверное отличие от аналогичного показателя при ОА.

Таблица 12.3

Показатели состояния пациентов на этапах общей анестезии и операции

Показатель	Этапы исследования				
	после премедикации	после индукции	начало операции	травматичный этап	конец операции
АД сист., мм рт. ст.	126 ± 13,4	127 ± 12,4	125 ± 14,4	110 ± 15,4	122 ± 13
ЧСС, мин ⁻¹	84 ± 11	81 ± 12	72 ± 10	78 ± 14	68 ± 7,44
Глюкоза, ммоль/л	3,88 ± 0,69	4,3 ± 0,7	4,2 ± 0,9	5,87 ± 1,91*	7,08 ± 1,63*
pH	7,44 ± 0,042	7,42 ± 0,04	7,42 ± 0,03	7,41 ± 0,039	7,4 ± 0,04
BE	1,17 ± 1,07	0,2 ± 1,9	0,046 ± 1,5	-1,3 ± 1,9*	-1,12 ± 1,2*
PCO ₂ , мм рт. ст.	37,3 ± 4,12	37 ± 3,1	38 ± 1,9	37 ± 3,9	38,8 ± 3,5
PO ₂ , мм рт. ст.	65,6 ± 8,39	98,9 ± 5*	99,1 ± 4,4*	98 ± 5*	97,7 ± 8,9*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

В группе мультимодальной ОА средняя продолжительность операций составляла $3,55 \pm 1,52$ ч (максимальная —

9 ч), средняя кровопотеря 1880 ± 2260 мл (максимальная — $11\,000 \pm 300$ мл). Динамика основных показателей, характеризующих состояние кровообращения, метаболизма, газообмена представлена в табл. 12.3.

Несмотря на обширность, продолжительность операций и значительную кровопотерю показатели состояния больных сохранялись в пределах физиологических значений. Не отмечено достоверных изменений АД и ЧСС по сравнению с исходными, в том числе на наиболее травматичном этапе операции, совпадающем с максимальной кровопотерей, возмещение которой проводилось своевременно в соответствии с современными принципами инфузионно-трансфузионной терапии и коррекции сосудистого тонуса. К концу операции достигалась удовлетворительная компенсация постгеморрагической анемии: средний уровень Hb составил 93 ± 16 г/л (при исходном $122 \pm 21,7$ г/л), Ht $26,9 \pm 4,4\%$ (при исходном $35,7 \pm 6,2\%$). У 8 пациентов этой группы при большой кровопотере осуществлялась аппаратная реинфузия аутоэритроцитов (Cell-Saver). На фоне адекватного кровообращения, ИВЛ и хорошей оксигенации периферической крови метаболический ацидоз не развивался, хотя наблюдалась достоверная тенденция к увеличению дефицита оснований при сохранении в пределах нормальных значений pH и BE. Средний уровень глюкозы перед началом анестезии не достигал нижней границы нормы, на этапах операции повышался до нормальных значений, а к концу операции достоверно, но незначительно превышал верхнюю границу нормы ($p < 0,05$). Сохранялся адекватный темп мочеотделения. У 10% пациентов на высоте операционной кровопотери при тенденции к гипотензии подключали в/в инфузию допамина от 1 до 2,5 мкг/кг/мин, продолжительность которой составляла от 30 до 90 мин с дальнейшей спонтанной нормализацией показателей кровообращения после возмещения кровопотери. В этой группе имел место случай сверхмассивной кровопотери (11 000 мл) во время расширенной 9-часовой

операции резекции лонных костей с обеих сторон в сочетании с цистипростатвезикулэктомией, уретерокутанеостомией, пластикой передней брюшной стенки проленовой сеткой. Постгеморрагическая анемия и гиповолемия купированы путем комплексной интенсивной терапии с использованием аутоэритроцитов (1200 мл), для забора которых использовался Cell-Saver, донорских эритроцитов (ЭМОЛТ 3300 мл), свежезамороженной плазмы 3900 мл, ингибитора протеолиза и фибринолиза апротинина (общая доза 140 тыс. КИЕ в/в), вазопрессора допамина. Течение послеоперационного периода без осложнений, больной выписан из института на 20-е сут после операции в удовлетворительном состоянии. В конце операции в целях превентивной послеоперационной аналгезии пациентам этой группы проводили внутривенную инфузию 1000 мг парацетамола и вводили 100 мг в/м трамадола.

Сочетанная эпидуральная и общая мультимодальная анестезия (ЭА + ОА) проводится главным образом при больших операциях на нижних конечностях и костях таза.

Для ЭА использовали ропивакаин/наропин 0,75% с предварительной тест-дозой лидокаина. Пункцию, катетеризацию эпидурального пространства (L_2-L_3), оценку сенсорного и моторного блока проводили по общим правилам.

В группе сочетанной ЭА + ОА преобладали наиболее длительные операции ($4,8 \pm 1,7$ ч, максимальная 9 ч) со средней кровопотерей 1550 ± 1480 мл (максимально 7500 мл). На фоне эпидуральной блокады дозы компонентов ОА снижались по сравнению с использованными в группе ОА. Они были достоверно ниже по антиноцицептивным компонентам анестезии: по фентанилу на 60% ($p < 0,05$) и кетамину на 28,6% ($p < 0,05$; см. табл. 12.3). В отношении гипнотических компонентов не отмечено достоверных различий в дозах бензодиазепинового транквилизатора, применявшегося на этапах анестезии у всех пациентов обеих групп, но различия достоверны по пропофолу, более

низкая средняя доза которого во второй группе объясняется исключением этого общего анестетика из схемы сочетанной анестезии почти у половины пациентов в целях профилактики депрессии кровообращения на фоне ЭА.

Течение анестезии и операции не имело принципиальных отличий от наблюдавшегося в группе ОА, о чем свидетельствует динамика основных показателей состояния больных, представленная в табл. 12.4.

Таблица 12.4

Показатели состояния пациентов на этапах сочетанной анестезии и операции

Показатель	Этапы исследования				
	после премедикации	после индукции	начало операции	травматичный этап	конец операции
АД сист., мм рт. ст.	120 ± 10,2	125 ± 11,3	119 ± 10,9	107 ± 11,3	119 ± 13,2
ЧСС, мин ⁻¹	88 ± 11	82 ± 12	77 ± 16	81 ± 17	77 ± 14
Глюкоза, ммоль/л	4,1 ± 0,7	5,4 ± 0,9	5,2 ± 1,2	6,5 ± 1,2*	6,5 ± 2*
pH	7,43 ± 0,37	7,42 ± 0,03	7,42 ± 0,03	7,4 ± 0,04	7,38 ± 0,03
BE	1,8 ± 1,4	1,05 ± 1,3	0,8 ± 1,23	-1,3 ± 1,9*	-1,08 ± 3,5*
PCO ₂ , мм рт. ст.	37,3 ± 4,2	37,9 ± 2,8	37,2 ± 1,8	38,08 ± 2,6	39 ± 3,5
PO ₂ , мм рт. ст.	65 ± 10,5	97,9 ± 5,9*	97,4 ± 3,4*	99,2 ± 7,1*	97 ± 8,7*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

Следует указать, что для поддержания адекватных показателей кровообращения в ходе операции и кровопотери у 17,9% пациентов этой группы потребовалось применение допамина от 1 до 2,5 мкг/кг/мин в течение 30–120 мин, т.е. необходимость лекарственной коррекции гемодинамики возникала чаще, чем в группе ОА, несмотря на меньшие средний и максимальный объемы интраоперационной кровопотери по сравнению с группой 1. Во всех случаях благодаря своевременной сочетанной

инфузионно-трансфузионной и лекарственной терапии, в том числе с использованием Cell-Saver ($n = 7$), показатели кровообращения, SpO_2 и метаболизма у этих больных сохранялись на нормальном уровне. Во время и к концу операции показатели кровообращения, газообмена и метаболизма на фоне проводимой терапии находились на физиологическом уровне и существенно не отличались от исходных. В послеоперационном периоде поддерживали продленную эпидуральную блокаду, продолжительность которой устанавливали индивидуально, сочетая ее с неопиоидными и, при необходимости, опиоидными анальгетиками системного действия (см. ниже).

Спинальная анестезия (СА, табл. 12.5) 0,5% раствором бупивакаина/маркаина (L_3-L_4) после вышеуказанной премедикации проводится в сочетании с внутривенной анальгоседацией при сохраненном спонтанном дыхании больных при непродолжительных (до 3 ч) операциях средней травматичности на нижних конечностях (удаление злокачественных опухолей мягких тканей и костей нижних конечностей с остеосинтезом и др.).

Таблица 12.5

Схема спинальной анестезии (продолжительность операций $2,2 \pm 0,7$ ч)

Препарат	Этапы и дозы	
	до начала операции	средняя общая доза
Мидазолам, мг/кг	$0,07 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,02$
Кетамин, мг/кг	$0,27 \pm 0,1$	$0,13 \pm 0,07$
Бупивакаин, мг	$16,2 \pm 1,6$	—

На фоне стабильной СА для поддержания психоэмоционального и моторного покоя пациента достаточны указанные субгипнотические дозы мидазолама и субанестетические дозы кетамина при сохранении нормальной проходимости дыхательных путей и адекватного дыхания.

У пациентов, оперированных с использованием СА, операции выполнялись на уровне нижних конечностей

и таза, характеризовались умеренной травматичностью и продолжительностью ($2,2 \pm 0,7$ ч), небольшой кровопотерей (185 ± 160 мл). При средней дозе бупивакаина $16,2 \pm 1,6$ мг достигался адекватный операционной травме сенсорный блок.

Пациенты при этом находятся в состоянии спокойного бодрствования или дремотном состоянии, спокойно вступают в контакт. Исключение психоэмоционального дискомфорта пациента во время операции в условиях регионарной анестезии является обязательным условием полноценного качества анестезии, на что указывают и другие исследователи [16].

Для устранения эмоционального и позиционного дискомфорта пациента в условиях регионарных блокад используют преимущественно бензодиазепины или внутривенные анестетики — барбитураты, пропофол [4, 5]. По данным указанных авторов, при использовании для седации одного из перечисленных внутривенных гипнотиков требуются дозы, которые могут приводить к нарушениям дыхания разного генеза (тиопентал натрия более 3 мг/кг/ч, пропофол 1,5 мг/кг/ч, мидазолам 0,1 мг/кг/ч).

Оптимальный в плане комфорта для пациента и сохранения адекватного СД результат достигается при использовании на фоне СА седативных доз мидазолама в сочетании с микродозами кетамина, как приведено в табл. 12.5. При такой тактике проведения СА с указанным минимальным системным медикаментозным компонентом все показатели состояния больных во время анестезии и операции остаются стабильными, а по окончании операции пациенты спокойны, контактны, не предъявляют жалоб и готовы к переводу в профильное отделение под наблюдение лечащего врача.

Важным условием превентивной защиты от послеоперационной боли при использовании СА служит своевременное, а именно в конце операции, подключение системной аналгезии. Для этой цели используются (в зависимости от вида операции и индивидуальных особен-

ностей пациента) неопиоидные анальгетики — НПВП (предпочтительно лорноксикам (Ксефокам) 8 мг в/м) и/или парацетамол 1000 мг в/в капельно, по показаниям трамадол 50–100 мг в/м с последующим продолжением этой анальгетической терапии после операции.

Выбор метода послеоперационного обезболивания в ортопедической хирургии осуществляется с учетом масштабов и травматичности операции, вида интраоперационной анестезии, наличия предоперационного болевого синдрома, индивидуальных особенностей пациента. Исходя из этого, будут рассмотрены два основных варианта мульти-модальной послеоперационной аналгезии: системная и на основе продленной эпидуральной аналгезии. Специальная тактика требуется при ампутации конечности (см. главу 13).

Следует подчеркнуть, что независимо от характера выполненной операции большое значение в обеспечении полноценной защиты ортопедического пациента от боли имеет тесный контакт анестезиолога с лечащими врачами — ортопедическими хирургами, к которым переходит функция назначения и реализации введения средств обезболивания после перевода оперированного пациента из ОРИТ или непосредственно из операционной. Анестезиолог-реаниматолог устно информирует и согласует с лечащим врачом, а также письменно фиксирует в истории болезни пациента рекомендуемую тактику послеоперационного обезболивания в профильном отделении (перечень препаратов, дозы, способ и продолжительность введения). Учитывая значимость для ортопедической хирургии продленных регионарных блокад, важно, чтобы не только анестезиологи-реаниматологи, но и ортопедические хирурги владели основными знаниями и навыками работы с оборудованием для непрерывного введения местного анестетика (эпидурально, параневрально) в течение необходимого времени (до нескольких суток после операции), находясь в контакте с анестезиологом-реаниматологом, назначившим конкретную схему послеоперационного обезболивания. Практика показывает, что ортопеды охотно принима-

ют для дальнейшей терапии пациентов с установленными анестезиологами-реаниматологами автоматическими или эластомерными помпами для продленной дозированной инфузии местного анестетика.

Послеоперационная мультимодальная аналгезия средствами системного действия показана при любых ортопедических операциях, выполняемых в условиях ОА, а также СА, и осуществляется по превентивному принципу, включая этапы премедикации и завершения операции. Поэтому правильнее говорить о периоперационной превентивной системной аналгезии, которая носит мультимодальный характер, как это отражено в табл. 12.6. Выбор анальгетических средств в этих случаях зависит от масштабов и травматичности выполненной операции и связанной с ней интенсивности боли.

Таблица 12.6

Схема системной периоперационной мультимодальной аналгезии при ортопедических операциях умеренной травматичности

Этап	Препарат, доза (мг), способ введения
Премедикация	Дексаметазон 8 мг в/м
Конец операции	Парацетамол 1000 мг в/в капельно Трамадол 50–100 мг в/м
После операции в условиях профильного отделения	Кетопрофен по 100 мг в/м каждые 12 ч, или Метамизол по 1000 мг в/м каждые 8–12 ч + Трамадол по 100 мг в/м каждые 8–12 ч, или Залдиар по 1–2 таблетки каждые 8–12 ч Постепенное снижение доз с 3-х сут п/о

При операциях средней травматичности продолжительностью до 2–3 ч, выполняемых в условиях общей или спинальной анестезии с переводом больных из операционной в отделение ортопедии, типичным вариантом послеоперационного обезболивания в собственной практике

является комбинация опиоида трамадола (200–300 мг/сут в/м в течение 2–3 сут с последующим снижением дозы и отменой) и одного из НПВП (лорноксикам (Ксефокам) 16 мг/сут или кетопрофен (Кетонал) 200 мг/сут в/м). Качество такой аналгезии удовлетворяет пациентов и их лечащих врачей. Для успеха аналгезии важно начать системное обезболивание до прекращения действия СА, как это описано выше. Наиболее целесообразно в конце операции провести внутривенную инфузию 1000 мг парацетамола/перфалгана и внутримышечную инъекцию трамадола 50–100 мг, а в дальнейшем при появлении первых, даже незначительных болевых ощущений начать послеоперационную аналгезию инъекциями НПВП, дополняя ее трамადолом по показаниям (см. табл. 12.6). При наличии противопоказаний к НПВП доза трамадола может быть увеличена до максимальной 400 мг/сут, либо, что более целесообразно, трамадол в меньшей дозе можно сочетать с другим неопиоидным анальгетиком (метамизол 2–3 г/сут в/м). У ортопедических пациентов, начинающих прием пищи через рот с первых суток после операции, терапия также может быть представлена комбинированным препаратом трамадол 37,5 мг + парацетамол 325 мг в таблетках (залдиар). При монотерапии залдиар может быть назначен по 2 таблетки 3 раза/сут, т.е. 225 мг трамадола и 1950 мг парацетамола в сутки с хорошим результатом. В случае сочетания с кетопрофеном или метамизолом доза залдиара может быть снижена до 1 таблетки 3 раза/сут. Ранее хороший анальгетический эффект этого комбинированного анальгетика был установлен по данным его использования в широкой амбулаторной практике российских медицинских учреждений у более 10 тыс. пациентов, 24% которых получали лечение этим препаратом по поводу острой посттравматической боли при переломах костей, вывихах и ушибах [12]. В этих случаях доза препарата не превышала 3 таблеток/сут. После онкоортопедических операций среднего объема, таких как резекция трубчатых костей с остеосинтезом, доза залдиара может быть вдвое выше.

Тактика начала системной послеоперационной аналгезии в конце операции с «мягкого» опиоида трамадола в сочетании с одним из неопиоидных анальгетиков позволяет предотвратить развитие острой боли на этапе прекращения СА и поддерживать обезболивание в течение необходимого времени, постепенно снижая дозы препаратов. Такое обезболивание хорошо себя зарекомендовало и рутинно применяется в условиях отделения ортопедической онкохирургии благодаря эффективности и хорошей переносимости.

При обширных травматичных ортопедических операциях, выполняемых в условиях мультимодальной ОА, больные в ранний послеоперационный период подлежат наблюдению, интенсивной терапии и обезболиванию в ОРИТ. Учитывая травматичность операций и отсутствие регионарных блокад, соблюдение принципов превентивности и мультимодальности системной аналгезии приобретает особую значимость (табл. 12.7). С этой целью в конце операции осуществляется внутривенная инфузия 1000 мг парацетамола и внутримышечная инъекция 100 мг трамадола, что позволяет предотвратить или значительно уменьшить проявления острой опиоидной толерантности и гипералгезии после прекращения введения фентанила. На этом фоне пациенты при пробуждении не испытывают сильной боли, ее интенсивность не превышает 1–2 баллов по ШВО. На данном этапе наиболее патогномичным средством обезболивания следует признать НПВП, тормозящий продукцию PGE_2 , — основного активатора болевых рецепторов и воспаления в оперированных тканях, — что способствует уменьшению афферентной болевой импульсации к центральным ноцицептивным структурам, снижая интенсивность боли. Оптимально начало внутривенной инфузии лорноксикама из расчета 16 мг/сут сразу при поступлении больного из операционной в ОРИТ, а при отсутствии такой возможности первая доза НПВП (лорноксикам (Ксефокам) 8 мг, кетопрофен (Кетонал) 100 мг или др.) может быть введена внутримышечно. НПВП как

анальгетик периферического действия в ранний послеоперационный период представляет собой важный плановый компонент базисной неопиоидной анальгетической терапии и используется в сочетании с анальгетиком центрального действия — парацетамолом/перфалганом, ингибирующим синтез ПГ на уровне структур спинного мозга. Иными словами, лекарственное торможение одного из основных медиаторов боли — ПГ — происходит как на периферическом уровне (в зоне травмы), так и в центральных структурах спинного мозга.

Таблица 12.7

Схема системной периоперационной аналгезии при ортопедических операциях высокой травматичности

Этап	Препарат, доза (мг), способ введения
Премедикация	Дексаметазон 8 мг в/м
Конец операции	Парацетамол 1000 мг в/в капельно Трамадол 100 мг в/м
После операции, 1–2-е сут в ОРИТ	Лорноксикам 16 мг/сут в/в инфузия или по 8 мг в/м 2 раза в сут Парацетамол по 1000 мг в/в каждые 8 ч Апротинин 10 тыс. КИЕ каждые 8 ч Тримеперидин по 20 мг при боли до 2 баллов по ШВО По показаниям дополнительно: кетамин в/в инфузия 0,05 мг/кг/ч
После перевода в профильное отделение	Кетопрофен по 100 мг в/м каждые 12 ч Трамадол по 100 мг в/м каждые 8–12 ч (до 4 раз в сут) Постепенное снижение доз с 3-х суток п/о

На основании многолетнего собственного опыта периоперационного использования разных НПВП (кеторолак, кетопрофен (Кетонал), лорноксикам [Ксефокам]) в ОРИТ после разнообразных операций сделан выбор в пользу лорноксикама (Ксефокама), пригодного для внутривенного введения, что позволяет проводить непрерывную инфузию суточной дозы препарата с расчетной скоростью через шприцевой дозатор, поддерживая его по-

стоянную концентрацию в крови пациента (в отличие от внутримышечных инъекций других НПВП 2–3 раза в сут с колебаниями плазменной концентрации активного вещества от максимальной до минимальной). В профильном отделении практикуются внутримышечные инъекции преимущественно кетопрофена (Кетонала).

Третий обязательный в нашей практике неопиоидный компонент послеоперационной аналгетической и интенсивной терапии после больших ортопедических операций — *ингибитор протеолиза и кининогенеза* (апротинин), внутривенное плановое введение которого, начатое во время анестезии, продолжается в небольших поддерживающих дозах (по 10 тыс. КИЕ трижды в сутки) в первые двое суток после операции. Используются его известные полезные свойства: торможение кининов — сенсibilизаторов болевых рецепторов, факторов воспаления, отека и нарушения микроциркуляции в травмированных тканях, что способствует не только уменьшению боли, но и улучшению течения раневого процесса. Помимо этого, дополнительным показанием к использованию апротинина или транексама при больших ортопедических операциях, особенно в онкологии, часто сопряженных со значительной кровопотерей, является способность этих препаратов, как ингибиторов протеолиза, снижать фибринолитическую активность крови и уменьшать кровопотерю.

По данным масштабных международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, выполненных в 274 госпиталях в 40 странах мира у более 20 тыс. пациентов с острой травмой, наличием кровотечения или риском его развития, ингибитор протеолиза/фибринолиза на примере транексама снижал не только объем кровопотери, но и улучшал ближайшие результаты лечения, снижая летальность в течение 4 нед. после травмы до 14,5% против 16% в группе плацебо [27].

На фоне описанной плановой неопиоидной аналгетической терапии показанием к введению опиоида (тримеперидин 20 мг п/к) служит интенсивность боли по ШВО 2 балла (слабая боль в покое, умеренная при движениях),

что в 1-е сут после операции у подавляющего большинства пациентов данного профиля устраняет боль или снижает ее до 1 балла на период до 12 ч; по показаниям выполняются повторные инъекции опиоида. Принято правило не допускать усиления боли выше 2 баллов. В редких случаях, например при противопоказаниях к НПВП или парацетамолу, потребность в опиоиде может возрасти из-за усиления боли от умеренной до сильной, т.е. тенденции к гипералгезии. Более результативная тактика в подобной ситуации — не увеличение дозы опиоида, связанное с риском толерантности и усиления гипералгезии, а подключение дополнительного средства модуляции опиоидной анальгезии — кетамина в микродозах, предпочтительно в виде внутривенной инфузии с оптимальной скоростью 0,05 мг/кг/ч (3–4 мг/ч). Предварительный болюс кетамина 12,5 мг в/м с последующей инфузией в указанной дозе ускоряет наступление анальгетического эффекта до 3–5 мин без каких-либо побочных явлений, после чего инфузия кетамина в заданной микродозе может продолжаться от одного до нескольких часов для закрепления результата. В любом случае полученная пациентом общая доза кетамина в течение 1–5 ч колеблется от 20 до 35 мг, что при столь медленном введении препарата не сопровождается побочными эффектами. Указанная тактика успешно используется в собственной практике как в течение рабочего дня, так и дежурными реаниматологами в случае недостаточной эффективности опиоида. Это позволяет предотвратить нарастание и закрепление гипералгезии, развитие некупируемой боли и ее последующую хронизацию. Важно подчеркнуть, что нецелесообразно увеличивать дозу кетамина выше 0,05 мг/кг/ч. Наш первоначальный опыт использования дозы кетамина 0,1 мг/кг/ч также был успешен по анальгетическому эффекту, но в единичных случаях это сопровождалось состоянием неполной психической адекватности и дезориентации. Эти явления разрешались в течение 20 мин после прекращения инфузии кетамина, при сохранении анальгезии. В результате использование дозы

кетаминa 0,05 мг/кг/ч вошло в практику работы ОРИТ и не сопровождается нежелательными побочными явлениями. Следует отметить, что показания к использованию кетаминa для оптимизации системной послеоперационной аналгезии у перенесших большие онкоортопедические операции возникают редко (4%). В подавляющем большинстве случаев, когда полностью поэтапно исполняется вся схема превентивной мультимодальной неопиоидной аналгезии, дополнительные мероприятия для достижения полноценной послеоперационной аналгезии не требуются.

Сочетанная (эпидуральная и системная) послеоперационная аналгезия служит продолжением интраоперационной сочетанной анестезии у больных, перенесших большие ортопедические операции. При этом нейроаксиальной ноцицептивной блокаде принадлежит основная роль, а средствам системного действия — вспомогательная, но значимая.

Продленная ЭА начинается после доставки пациента в ОРИТ и проводится по общим правилам путем непрерывной инфузии 0,2% раствора ропивакаина (наропина). Для этого используется микроинфузионная эластомерная помпа Vogt Medical Disposable (Германия) или волюметрический насос Asena Alaris GW (Alaris Medical, Великобритания) со скоростью введения анестетика, определяемой индивидуально в зависимости от состояния гемодинамических показателей и интенсивности боли. Тенденция к гипотензии у больных, перенесших обширные операции с большой кровопотерей, может лимитировать дозу местного анестетика или отсрочить его введение до полной компенсации волеми и гемодинамики. В этих случаях временно используются только аналгетики системного действия с дальнейшим подключением эпидурального блока. Однако системные аналгетики должны быть составной частью плановой сочетанной послеоперационной аналгезии во всех случаях, поскольку позволяют дополнить антиноцицептивное действие ЭА благодаря присущему каждому из них собственному механизму действия.

Хорошие результаты дополнительно к ЭА дает плановая поэтапная периоперационная терапия, включающая ГКС, НПВП, антикининоген, по показаниям — опиоид (тримеперидин или трамадол), как представлено в табл. 12.8.

Таблица 12.8

Схема сочетанной (эпидуральной и системной) периоперационной аналгезии при ортопедических операциях высокой травматичности

Этап	Препарат, доза (мг), способ введения
Премедикация	Дексаметазон 8 мг в/м
Конец операции	Перфалган 1000 мг в/в капельно Трамадол 100 мг в/м
В ОРИТ 1–2-е сут после операции	Ропивакаин 0,2% 4–12 мг/ч, эпидуральная инфузия Лорноксикам 16 мг/сут в/в инфузия или по 8 мг в/м 2 раза в сут Апротинин 10 тыс. КИЕ каждые 8 ч <i>По показаниям дополнительно:</i> Тримеперидин 20 мг в/м Парацетамол 1000 мг в/в
В условиях профильного отделения	Ропивакаин 4–12 мг/ч, эпидуральная инфузия до 3–5 сут п/о Кетопрофен 100 мг в/м каждые 12 ч Трамадол 100 мг в/м каждые 8–12 ч (до 4 раз в сут) Постепенное снижение доз с 3-х сут п/о

У онкоортопедических больных дополнительная системная терапия особенно важна, учитывая описанный выше их исходно осложненный физический статус (интоксикация, гиповолемия, гипотрофия) и склонность к гипотензии, ограничивающие использование рекомендуемых доз местного анестетика, которые приходится снижать. Необходимости использования кетамина для оптимизации послеоперационного обезболивания на фоне мультимодальной сочетанной анестезии обычно не возникает. Таким образом, несмотря на сниженные дозы вводимого эпидурально ропивакаина, дополнительная мультимодальная системная аналгезия позволяет получить адекватное послеоперационное обезболивание при больших

онкоортопедических операциях. На преимущества мультимодальной аналгезии указывают и другие авторы, так как использование двух и более компонентов дает синергический эффект, позволяет снизить дозы анальгетиков и их побочные эффекты, а также улучшить реабилитацию пациентов, что особенно важно в отношении опиоидов [37]. Рекомендуют, например, после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов сочетать постоянную эпидуральную инфузию 0,2% раствора ропивакаина с НПВП (кетопрофен (Кетонал) до 300 мг/сут в/м), комбинированным анальгетиком (залдиар до 4 таблеток/сут) и тримеперидином по требованию [15].

Согласно международным рекомендациям Acute Pain Management: Scientific Evidence-2005, мультимодальная сочетанная анестезия и аналгезия при травматичных ортопедических операциях должна включать превентивное использование НПВП (в нашем варианте — ГКС); интраоперационную эпидуральную и общую анестезию с включением малой дозы кетамина в виде болюса 0,24 мг/кг на этапе индукции и парацетамола (1000 мг) в конце операции; послеоперационную продленную эпидуральную инфузию 0,2% наропином (4–10 мл/ч, т.е. 8–20 мг/ч) и фентанила (0,1–0,3 мг/сут) наряду с системной неопиоидной аналгезией (НПВП кеторолак 60 мг/сут и перфалган 2–3 г/сут) [10]. Данные рекомендации предназначены для обычных ортопедических операций эндопротезирования нижних конечностей. При подобных операциях у онкологического контингента больных в силу описанных выше причин требуется снижение доз местного анестетика для эпидурального введения во избежание гипотензии. Оптимальный результат при этом в нашем исследовании был достигнут в сочетании с системными компонентами аналгезии, включавшими кроме НПВП и парацетамола ингибитор кининогенеза и опиоид в малых дозах.

Важным аспектом сочетанной анестезии в большой ортопедической хирургии является определение оптимального срока поддержания продленной эпидуральной блока-

ды. Можно согласиться с мнением авторов, проводивших специальное исследование, показавшее целесообразность сохранения послеоперационной эпидуральной инфузии ропивакаина более 2 суток, поскольку удаление катетера на 2-е сут после операции сопровождается усилением послеоперационной боли в среднем до 2,7 (0–7) единиц по ВАШ в покое и до 4,4 (2–8) при движениях, что требует индивидуального подбора средств системной аналгезии [40]. Практика показывает, что продолжать ЭА следует не менее 3 сут после операции (при необходимости — дольше), преимущественно в условиях профильного отделения, для чего наиболее удобно и безопасно использовать под наблюдением лечащего врача одноразовые помпы с запрограммированной анестезиологом-реаниматологом скоростью введения 0,2% раствора ропивакаина. Осложнений при использовании такой тактики не отмечено.

На основании данных мировой литературы и результатов собственного исследования можно заключить, что при наиболее распространенных хирургических операциях в ортопедии используются как системные, так и регионарные методы анестезии/аналгезии в разных вариантах. Те и другие методы имеют свои преимущества и недостатки, поэтому важно, чтобы выбор средств и метода периоперационной анестезии и аналгезии определялся прежде всего особенностями организма и состоянием конкретного пациента (во избежание возможного утяжеления исходных нарушений под влиянием самой анестезии), а также травматичностью, продолжительностью, локализацией оперативного вмешательства, влияющими на показания к наиболее оптимальным компонентам АЗ.

Суммируя изложенные сведения о методах АЗ в ортопедической хирургии, надо признать, что взгляды разных авторов на выбор метода анестезии в ортопедической хирургии расходятся, но значительно преобладают сторонники регионарных блокад [8, 18, 22]. Наряду с этим есть сведения о лучших результатах использования поликомпонентной ОА (особенно с кетамином) в сравнении

со спинальной при эндопротезировании тазобедренного сустава [7]. При спинальной анестезии авторы отметили бо́льшую частоту гипотензии, чем при ОА, и получили случай смертельной тромбоэмболии легочной артерии в раннем послеоперационном периоде.

По результатам собственного исследования у 150 оперированных онкоортопедических больных не отмечено послеоперационной летальности. Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 5 пациентов (3,3%), перенесших обширные онкоортопедические операции в условиях сочетанной анестезии. Тромбоз глубоких вен голени развился у 2 пациентов после удаления костных опухолей с эндопротезированием коленного сустава, несмотря на проводившуюся профилактику НМГ (эноксапарин). На фоне увеличения дозы НМГ до лечебной достигнута реканализация тромбированных вен и восстановление кровотока. У 2 пациентов отмечено нагноение операционной раны с вторичным заживлением. У одного пациента с местно-распространенным онкологическим процессом, интоксикацией сочетанного генеза (опухолевая и после повторных курсов предоперационной химиотерапии), кахексией (масса тела 46 кг при росте 170 см, несмотря на проводимую нутритивную поддержку) и сильным предоперационным болевым синдромом после межлопаточно-брюшного вычленения с использованием металлоконструкции развился некроз мягких тканей в области вышеназванной металлоконструкции, что потребовало повторной операции закрытия дефекта перемещенными аутоотканями с дальнейшим заживлением раны. Сроки выписки больных составили: после операций средней травматичности в условиях спинальной анестезии — 14–16 сут; после травматичных операций на позвоночнике, верхних и нижних конечностях с эндопротезированием крупных суставов и на тазовом кольце с металлофиксацией — 21–28 сут. Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии.

В настоящее время многие справедливо считают, что на основании результатов многочисленных сравнительных

исследований методов регионарной и системной анестезии и анальгезии невозможно объективно судить о преимуществах того или иного метода, поскольку эти исследования нереально стандартизировать по большому количеству других факторов, влияющих на состояние пациента и исход операции в целом, таких как состояние пациентов перед операцией, качество предоперационной подготовки и общей системы периоперационного ведения, разнообразие используемых видов ОА, объем периоперационной внутривенной инфузии, квалификация и техника хирургов, определяющая степень травмы тканей и развитие хирургических интраоперационных осложнений и т.д. [29, 36, 37]. Собственный взгляд на эту проблему применительно к плановой, особенно онкологической ортопедической хирургии заключается в соблюдении всех условий, способных повысить безопасность анестезии и операции для пациента:

- полноценная предоперационная подготовка, максимально возможная коррекция всех выявленных нарушений, в том числе устранение предоперационной боли, а у онкологических больных — также токсических проявлений ПХТ и ЛТ;
- тщательное предоперационное планирование операции с обсуждением ожидаемой кровопотери, объема удаляемых органов и тканей, пластической реконструкции дефекта и предполагаемого времени операции;
- при ожидаемой значительной кровопотере и сохранении исходных гематологических дефицитов необходима предоперационная заготовка компонентов крови (эритроциты, свежезамороженная плазма, тромбоцитарная масса), использование аппаратной реинфузии аутоэритроцитов пациента;
- выбор наиболее безопасных для каждого пациента компонентов и методов анестезии и анальгезии с учетом его индивидуальных особенностей и имеющихся нарушений, характера и продолжительности опера-

тивного вмешательства, побочных свойств средств анестезии;

- недопущение эпизодов неадекватной периоперационной АЗ (достигается за счет превентивной непрерывной мультимодальной анестезии и аналгезии) и неадекватной гемодинамики, обусловленной анестезией и/или кровопотерей (немедленное начало коррекции объемом и/или вазопрессором).

Доля анестезиологических пособий с использованием регионарных блокад у онкоортопедических больных составляет, по данным собственного исследования, 62,3% (ЭА 36,8%, СА 25,5%), доля ОА — 37,7%. При этом важно то, что использование центральных блокад не исключает необходимости мультимодального подхода к обеспечению адекватной АЗ. Независимо от объема операций регионарную анестезию необходимо дополнять избираемыми индивидуально гипнотическими и антиноцицептивными (неопиоидными и опиоидными) средствами системного действия, применяемыми по принципу превентивной аналгезии (до, во время и после операции).

По собственному опыту, даже при обширных онкоортопедических операциях на нижних конечностях мультимодальная ОА с превентивной предоперационной аналгезией, включающей неопиоидные анальгетики (НПВП и/или парацетамол), опиоид, ингибитор кининогенеза (апротинин или другой аналог), антагонист NMDA-рецепторов кетамин в анальгетических дозах и, по показаниям, антиконвульсант (габапентин или прегабалин) не уступает по эффективности сочетанной ЭА + ОА с использованием тех же гипнотических и антиноцицептивных компонентов, но при ЭА + ОА дозы антиноцицептивных компонентов (фентанила и кетамина) достоверно ниже на 60 и 28,6% соответственно за счет антиноцицептивного эффекта ЭА. Высокая эффективность описанного метода мультимодальной ОА достигается за счет превентивного включения в схему анестезии, помимо традиционных общих анестетиков и фентанила, «нетрадиционных» компо-

нентов: кетамина в специальных дозах, ингибитора алго-генных пептидов (кининов) — апротинина, ингибиторов ПГ (НПВП, парацетамол). Такой мультимодальный подход оправдан с точки зрения современной науки о боли и множественных нейротрансмиттерных механизмах травматической боли на разных уровнях ноцицептивной системы.

Торможение этих механизмов с помощью комплекса патогенетически обоснованных лекарственных средств, использованных в настоящем исследовании, позволяет получить хороший клинический результат, обеспечивая стабильное течение как общей, так и сочетанной анестезии и послеоперационной аналгезии даже после обширных онкоортопедических операций. Некоторые из этих средств (НПВП, парацетамол) достаточно широко применяются в составе превентивной периоперационной аналгезии в ортопедической хирургии, другие (ингибиторы кининогенеза, кетамин) пока не рассматриваются как обязательные антиноцицептивные компоненты АЗ пациента, хотя апротинин и транексам нередко используются как средства профилактики и лечения массивных кровопотерь и связанных с ними осложнений [24, 28], а кетамин продолжает оставаться предметом дискуссий как общий анестетик с возможными побочными сердечно-сосудистыми и психомоторными реакциями.

Собственная многолетняя практика убеждает в высокой значимости этих препаратов для оптимизации течения анестезии и послеоперационного периода. При этом ингибитор протеолиза в терапевтических дозах следует считать необходимым элементом АЗ при больших ортопедических операциях, сопровождающихся массивной травмой тканей и значительной кровопотерей, а кетамин в представленных в данной главе микродозах необходим как компонент любой ОА на основе фентанила, так как обладает особо ценными, теоретически обоснованными свойствами: повышает анальгетический эффект фентанила и других опиоидов, сокращает их необходимую дозу

и, главное, — предотвращает опиоидную толерантность и постнаркозную гипералгезию, затрудняющую достижение полноценного послеоперационного обезболивания.

Превентивная мультимодальная общая или сочетанная анестезия и послеоперационная аналгезия являются основой адекватной АЗ пациента на этапах лечения больного в ортопедической хирургии.

Литература

1. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007. — С. 69–77.
2. Дзядзько М.А. Ультразвуковая локация нервов и сплетений при выполнении регионарной анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2009. — Т. 3. — № 3. — С. 55–64.
3. Загреков В.И. Выбор техники блокады плечевого сплетения при операциях на верхних конечностях // Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли / Под ред. А.М. Овечкина, Е.С. Горобца, Е.М. Шифмана. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2009. — С. 244–260.
4. Зайцев А.Ю. Коррекция психоэмоционального статуса у хирургических больных в условиях регионарной анестезии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
5. Козлов С.П. Современная регионарная анестезия в пластической реконструктивной хирургии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.
6. Немцова Е.Р. Принципы и методологические аспекты разработки и изучения антиоксидантных средств для онкологической клиники: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.
7. Обухов В.А., Николаев С.В., Мишунин Ю.В., Аксенов А.В. Выбор метода обезболивания при протезировании тазобедренного сустава // Всероссийский конгресс анестезиологов и реаниматологов. XI съезд федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт-Петербург, 2008: сборник материалов. — С. 235–236.
8. Овечкин А.М. Спинальная и эпидуральная анестезия в хирургии: клиническое значение и влияние на исход лечения // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2006. — Т. 1. — № 0. — С. 16–24.
9. Овечкин А.М., Пырегов А.В., Шифман Е.М., Флока С.Е. Обзор материалов XXIX Ежегодного конгресса Европейского общества регионарной анестезии (ESRA) // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2010. — Т. 4. — № 4. — С. 33–40.
10. Овечкин А.М., Федоровский Н.М., Романова Т.Л. Мультимодальная аналгезия в послеоперационном периоде: стандарты и протоколы // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 5. — С. 66–69.
11. Осипова Н.А. Проблемы толерантности и зависимости при клиническом применении опиатов и опиоидов // Анестезиол. и реаниматол. — 1996. — № 4. — С. 17–21.

12. *Осипова Н.А., Любичев Н.И.* Трамадол/парацетамол (залдиар) в широкой амбулаторной практике: Анализ опыта лечения 10 411 пациентов в России // Рус. мед. журнал. — 2006. — Т. 14. — № 4. — С. 320–324.
13. *Осипова Н.А., Тепляков В.В., Собченко Л.А. и др.* Проблемы анестезиологического обеспечения онкологических ортопедических операций // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2009. — Т. 3. — № 1. — С. 15–24.
14. *Осипова Н.А., Эделева Н.В., Якубовская Р.И. и др.* Окислительный стресс при критических состояниях и его коррекция // Общая реаниматология. — 2008. — Т. 4. — № 2. — С. 98–102.
15. *Первухин С.А., Витковская И.В., Иванова Е.Ю., Филичкина Е.А.* Стандарт послеоперационного ведения больных после эндопротезирования крупных суставов конечностей // Пленум Правления ФАР. Геленджик, 2011: Научные тезисы. — С. 125–126.
16. *Светлов В.А., Зайцев А.Ю., Козлов С.П.* Психоэмоциональный комфорт — специальный компонент анестезии? // Анестезиол. и реаниматол. — 2008. — № 5. — С. 88–91.
17. *Собченко Л.А., Осипова Н.А., Тепляков В.В.* Проблемы анестезии и анальгезии в онкологической ортопедической хирургии // Онкохирургия. — 2011. — Т. 3. — № 1. — С. 55–59.
18. *Тимербаев В.Х., Клюквин И.Ю., Резяпкин Г.И. и др.* Анестезиологическое обеспечение операций протезирования тазобедренного сустава у больных старческого возраста // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 4. — С. 47–51.
19. *Унту Ф.И., Пасько В.Г., Руденко М.И. и др.* Сравнительный анализ методов анестезии при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2008. — Т. 2. — № 2. — С. 33–42.
20. *Эделева Н.В.* Активная антиоксидантная терапия в лечении тяжелых послеоперационных осложнений в онкохирургии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.
21. *Эделева Н.В., Немцова Е.Р., Осипова Н.А. и др.* Интенсивная лекарственная терапия послеоперационных осложнений у онкологических больных. — М., 2008. — 23 с.
22. *Юдин А.М., Федоров С.В., Веденина И.В.* Сравнительная оценка методов общей и регионарной анестезии при операциях тотального эндопротезирования коленного сустава // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 4. — С. 43–47.
23. *Якубовская Р.И., Чиссов В.И., Борисов В.И. и др.* Изучение препарата «Лапрот» по I фазе // В сб.: Химиотерапия в лечении онкологических больных. — М., 1993. — С. 70–79.
24. *Alvarez J., Santiveri F., Ramos J. et al.* Tranexamic acid reduces blood transfusion in total arthroplasty even when a blood conservation program is applied // Eur. J. Anaest. — 2008. — Vol. 25. — № 44. — P. 81.
25. *Cohen M.L.* Possibilities and problems of a mechanism-based approach to the diagnosis and management of musculoskeletal pain // In: Pain 2005 — an Updated Review. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 343–348.
26. *Eckstein M., Marount N., Weinbroum A.* Incidence of postoperative severe pain is higher after ortopedic surgery than after laparatomy; ketamine is

- effective in relieving such pain // *Eur. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 25. — Suppl. 44. — P. 208.
27. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. — www.thelancet.com. Online June 15, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
28. *Kaabahi O., Koubaa W., Chatii D., Ouezzini R.* Tranexamic acid reduces blood transfusion requirement in scoliosis surgery // *Eur. J. Anaest.* — 2007. — Vol. 24. — № 39. — P. 67.
29. *Kehlet H.* Fast-track surgery — the role of the anesthesiologist and perioperative pain management // *Euroanaesthesia*. — München, 2007. — P. 153–160.
30. *Kress M.* Role of inflammatory mediators and the response of primary afferents // In: *Pain 2005 — an Updated Review*. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 197–205.
31. *Lamy M.* Oxidative stress // *Euroanaesthesia 2005*. Vienna, Austria. Refresher Course Lectures. — ESA, 2005. — P. 261–274.
32. *Meier G., Büttner J.* Pocket compendium of peripheral nerve blocks. — 4th ed. — Arcis Publishing Company, 2006. — 70 p.
33. *Minville V., Fourcade O., Crousset D. et al.* Spinal anaesthesia using single injection small-dose bupivacaine versus continuous catheter injection techniques for surgical repair of hipfracture in elderly patients // *Anesth. Analg.* — 2006. — Vol. 102. — P. 1559–1563.
34. *Neuropatic pain: Pathophysiology and treatment* / Eds. T. Hansson, H.L. Fields, R.G. Hill, P. Marchettini. — Seattle: IASP Press, 2001. — 277 p.
35. *Olofson C., Nyhards E.B., Hesselning A.* Low-dose bupivacaine with sufentanyl prevents hypotension after spinal anesthesia for hip repair in elderly patients // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2004. — Vol. 48. — P. 1240–1244.
36. *Park J.W., Tomson J., Lee K.* Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome. A randomized controlled veterans affairs cooperative study // *Ann. Surg.* — 2001. — Vol. 243. — P. 560–571.
37. *Rawal N.* Postoperative analgesia and patient outcome // *Euroanaesthesia 2007*. München. Refresher Course Lectures / Eds. J. Bannister, I. Meller. — ESA, 2007. — P. 157–164.
38. *Rittner H.L., Stein C.* Neuroimmune interactions in inflammatory pain // *Euroanaesthesia 2005*. Vienna, Austria. Refresher Course Lectures. — 2005. — P. 275–277.
39. *Valet M., Sprenger T., Boecker H., Rummeny E., Tölle R.* Repetitive pain exposure; neuronal correlates in the human brain // In: *Proceedings 11th World Congress on Pain*. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 431–438.
40. *Verstarkis L., Muthusamy K.* Audit on removal of epidural catheters after orthopedic surgery // *Pain Practic.* 5th World Congress World Institute of Pain (WIP). New York, USA, 2009. — 2009. — Vol. 9. — № 1. — P. 154.

ГЛАВА 13

ПОСТАМПУТАЦИОННЫЙ ФАНТОМНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ

13.1. Эпидемиология и медико-социальная значимость

Фантомный болевой синдром (ФБС) представляет сложную медицинскую, социальную и гуманитарную проблему, до настоящего времени не имеющую оптимального решения.

Частота развития ФБС после ампутации конечностей, по современным статистическим данным, продолжает оставаться высокой — от 50 до 80% [17, 29 33]. Причинами ампутаций являются травмы, ранения, злокачественные опухоли, тяжелые хронические сосудистые заболевания. Согласно полноценно ведущимся статистикам в странах с хорошим уровнем медицины, известно, что в США, например, зарегистрировано более 2 млн перенесших ампутации конечностей по поводу сосудистых заболеваний, травм, злокачественных опухолей, а среди военнослужащих, получивших боевые ранения в военных и антитеррористических действиях, 2,3% составляют лишившиеся конечностей (преимущественно нижних — 86%). Фантомная боль и нарушения чувствительности сразу после ампутации регистрируются у 60–80% пациентов с даль-

нейшим персистированием этих симптомов у 33–50%, что требует мультидисциплинарного подхода к лечению (фармакотерапия, инвазивные методы терапии, функциональная реабилитация, психологическая помощь) и больших экономических затрат, но не способствует излечению [14].

Развившийся ФБС, часто отягощенный мучительными расстройствами разных видов чувствительности в несуществующей части конечности, приводит наряду с физической инвалидизацией к резкому снижению качества жизни и социальной дезадаптации пациента из-за присоединяющихся психологических расстройств (стресс, страх, тревога, депрессия, хроническая бессонница). Особенно выражены и часто проявляются симптомы ФБС после ампутации по поводу злокачественных опухолей: фантомная боль (47,7% случаев), фантомные сенсорные расстройства (90,7% случаев), боль в культе (32% случаев), сочетающиеся с психологическими нарушениями [30]. Подчеркивается преобладание сенсорных фантомных расстройств после ампутаций у онкологических больных (ненормальные ощущения в отсутствующей конечности — ее неудобное положение, онемение, судорожное «скручивание», колющие, обостренные температурные и так называемые телескопические ощущения в виде «укорочения» или «удлинения конечности»). Это усугубляет тяжесть ФБС и психологических расстройств. Интенсивность всех проявлений ФБС у онкологических больных, оцененная по 10-балльной вербальной шкале, по данным этих авторов, высокая: фантомная боль — в среднем 8 баллов, фантомные сенсорные ощущения — 7 баллов, боли в культе — 6 баллов. Средние сроки наблюдения в этом исследовании составили 49 мес. Применявшаяся комплексная терапия у больных включала в различных сочетаниях опиоидные (морфин, кодеин), неопиоидные анальгетики, НПВП, антидепрессанты, антиконвульсанты, бензодиазепины с частичным положительным эффектом в плане выраженности симптомов и с сохранением фантомной боли

у 5,7% пациентов, фантомных сенсорных расстройств у 14,7% и болей в культе у 33,4%, т.е. результаты лечения ФБС в данном исследовании нельзя квалифицировать как удовлетворительные. Близкие результаты лечения хронического ФБС приводят и другие исследователи.

13.2. Механизмы развития фантомного болевого синдрома и лечебно- профилактические подходы

Ведущие специалисты мира по боли сходятся во мнении о высокой частоте и низкой эффективности лечения сформировавшегося постампутационного ФБС, что отражено в материалах конгресса Мирового института боли [27, 28]. В начале второго десятилетия XXI в. в мировой литературе не появилось новых сведений о существенном прогрессе в решении проблемы ФБС.

Это объясняется сложными многообразными механизмами, лежащими в основе формирования ФБС после ампутации конечности, сопровождающейся перерезкой аксонов всех иннервирующих ее нервов. т.е. деафферентацией. При этом нарушается функционирование как периферических, так и центральных механизмов контроля боли. При повреждении нерва повышается его возбудимость, активируются ионные каналы и нейротрансмиттеры боли, возникает эктопическая импульсация и спонтанные патологические взаимодействия между болевыми и неболевыми сенсорными нейронами. В результате возрастает поток восходящей патологической импульсации к центральным структурам спинного мозга, приводящий к активации болевых нейротрансмиттеров (глутамат, субстанция Р), возбуждению NMDA-рецепторов и развитию так называемой центральной сенситизации и гипералгезии, т.е. к перевозбуждению спинальных и вышележащих болевых и сенсорных структур [36]. Наряду с описанными механизмами перевозбуждения наступает перенапряжение и истощение естественных механизмов, тормозящих боль, — возникает дефицит

торможения за счет гибели тормозящих болевую импульсацию нейронов, снижения уровня главного тормозного медиатора ЦНС — ГАМК и плотности рецепторов ГАМК в центральных структурах. Этот комплекс патологических механизмов в настоящее время установлен и теоретически обоснован для НПБ, экстремальным выражением которой является ФБС [20, 32]. Эти положения приняты Международной ассоциацией по изучению боли.

Исходя из установленных механизмов развития ФБС, используются и исследуются разные средства и методы подавления патологического перевозбуждения болевых и неболевых сенсорных нервных структур всех уровней, развивающегося после ампутации конечности и деафферентации. Патогенетически целесообразным ученые мира считают использование регионарных блокад, антиконвульсантов, антидепрессантов, антагониста рецепторов NMDA кетамина [3, 26, 34, 36].

Известны разные фармакотерапевтические подходы. В специальном исследовании у 186 больных ФБС [3] показано, что при разных симптомах ФБС сочетанное применение антиконвульсанта (карбамазепин), бензодиаземина (феназепам) и β -адреноблокатора (анаприлин) снижает интенсивность ФБС у 56,2% пациентов при полной неэффективности у 16,7% и временном улучшении у остальных; комбинация миорелаксанта центрального действия тизанидина (сирдалуд), бензодиаземина (феназепам) и антагониста NMDA-рецепторов кетамина дала улучшение у 76,3% больных ФБС (без оценки длительности эффекта); снижение интенсивности ФБС достигалось при лечении антидепрессантом (амитриптилин), бензодиазепином (феназепам) и β -блокатором (анаприлин) у 59,4% пациентов при полной неэффективности у 16,2% и временном улучшении у остальных. Средняя частота рецидивов ФБС у всего контингента пациентов, получивших 2-недельные курсы указанных видов терапии, составила 11,8%. Иными словами, данные виды комплексной терапии давали частичный положительный эффект и не приводили к изле-

чению от ФБС. Частота и тяжесть рецидивов были выше у пациентов с длительно существовавшим ФБС.

В другом исследовании отечественных авторов [11] была применена монотерапия антиконвульсантом нового поколения габапентином (тебантин) у 26 пациентов с ФБС в сроки от 1 мес. до 6 лет после ампутации нижних конечностей по поводу сосудистой патологии, травм или злокачественных новообразований при неэффективности предшествующего лечения наркотическими анальгетиками, ТЦА, антиконвульсантами и седативными препаратами. Габапентин назначали в 1-ю нед. терапии по 900 мг/сут, 2-ю нед. — 1800 мг/сут, 3-ю — 2400 мг/сут, 4-ю — 3600 мг/сут. По достижении максимальной дозы лечение продолжали в течение 8 нед. Лечение считали эффективным, если интенсивность ФБС удавалось снизить до 0–2 баллов по ВАШ. Исходный уровень ФБС был высоким и составил $8 \pm 1,2$ балла. К концу терапии он снизился до $1 \pm 0,43$ балла у 87,5% больных, у остальных результат был неудовлетворительным. Частота рецидива ФБС в ближайшие 6 мес. составила 12,5%. Полученные данные указывают на значительное снижение фантомной боли под влиянием габапентина, но для лечения ФБС требовались максимальные дозы препарата не гарантировавшие, однако, от неудач и рецидивов. Такие дозы габапентина чаще всего сопровождаются существенными побочными эффектами (сильная сонливость, слабость, головокружение, атаксия и др.), нередко требующими снижения дозы или отмены антиконвульсанта [1]. Анализ побочных эффектов этой терапии в работе не приводится. Данный метод лечения связан также с большими экономическими затратами и не обеспечивает излечение.

Блокада крупных нервных стволов местными анестетиками при ФБС только иногда может приводить к временному устранению боли и гиперчувствительности, если источником ФБС оказывается периферическая нервная система (область культи). В большинстве же случаев это не дает результата, поскольку в формировании патологиче-

ских сенсорных ощущений и боли при ФБС участвуют центральные структуры спинного и головного мозга, включая кору. Осознанное ощущение фантомной боли и других патологических сенсорных симптомов в бодрствующем мозге происходит мгновенно и закрепляется раньше, чем реализуется весь сложный комплекс постдеафферентационных процессов, приводящих к перевозбуждению центральных болевых структур, поддерживающему ФБС [27].

В связи с низкой эффективностью разных видов лечения сформировавшегося ФБС высокую актуальность и практическую значимость имеет поиск путей эффективной профилактики ФБС. Такие исследования ведутся, используются разные подходы, но пока нет убедительных результатов [32].

Основные надежды возлагались на регионарные блокады, призванные предотвратить запуск потока чрезмерной восходящей болевой импульсации, возникающей при пересечении нервных структур конечности во время ампутации. Работы, посвященные оценке защитного действия регионарных блокад, выполненных перед и продолжаемых после ампутации конечностей, показали следующее.

В проспективном исследовании [8] больные с предстоящей ампутацией нижних конечностей были разделены на 2 группы: оперируемые в условиях ОА на основе НЛА ($n = 51$) или ЭА ($n = 77$). Оценивали частоту развития и интенсивность ФБС в обеих группах спустя 7 дней, 2 и 6 мес. после ампутации. Среди оперированных под ОА ФБС значительной интенсивности развился в течение 1-й нед. после ампутации у 58,8%, сохранялся через 2 мес. у 37,2% и через 6 мес. у 15,7%. В группе оперированных с ЭА частота ФБС была меньше: в 1-ю нед. — 31,2%, через 2 мес. — 14,2%, через 6 мес. — 5,2% при менее выраженных симптомах. Таким образом, ЭА способствовала снижению частоты и выраженности ФБС, но почти у трети пациентов не предотвращала его развитие сразу после операции и дальнейшее персистирование у части из них в течение 6 мес.

В других проспективных исследованиях не установлено достоверного положительного влияния ЭА на фантомную боль в сроки 7 дней, 3, 6 и 12 мес. после ампутации по сравнению с ОА без ЭА [19, 25]. Также не установлено уменьшения инцидентов фантомной боли и боли в культе при использовании перед началом ОА регионарной блокады ропивикаином поясничного сплетения и седалищного нерва ($n = 23$) в сравнении с группой пациентов, получивших общую анестезию без блокады ($n = 27$) [16]. Иными словами, следует признать, что разные виды регионарных блокад, включая профилактическую предоперационную и продленную послеоперационную ЭА, не решают проблему предотвращения постампутационного ФБС и способны только частично облегчать его симптомы.

Группа российских клиницистов и патофизиологов [4] использовала для профилактики ФБС наряду с ЭА комплекс средств по следующей схеме: антиконвульсант ламотриджин 50–100 мг/сут внутрь в течение 2 дней перед операцией; НПВП диклофенак 75 мг в/м непосредственно перед и в течение 3–4 сут после операции; антагонист NMDA-рецепторов кетамин 1–1,5 мг/кг в/в во время анестезии; ингибитор кининогенеза апротинин (гордокс) 600 тыс. КИЕ/сут (только после операции). Полученный авторами результат — уменьшение частоты развития ФБС сразу после операции до 31% (по сравнению с 63,3% в контрольной группе без вышеперечисленной лекарственной профилактики) и до 10,5 и 53,4% соответственно спустя 2 мес. после ампутации. Следовательно, указанная тактика значительно уменьшала частоту ФБС по сравнению с контрольной группой без лекарственной профилактики, но не предотвращала его развитие. Недостатки описанного способа можно суммировать следующим образом.

Использованный авторами антиконвульсант ламотриджин представляет собой блокатор ионных каналов Na^+ , подавляющий эктопическую активность периферических нейронов, не оказывая прямого тормозящего влияния на механизмы перевозбуждения центральных нерв-

ных структур. В настоящее время это экспериментально доказано и теоретически обосновано [34, 36], поэтому низкая клиническая эффективность ламотриджина при НПБ считается признанной. Это в особенности относится к фантомной боли, связанной с обширной травмой и пересечением не только мелких периферических нервов, но и крупных стволов (седалищный, бедренный и др.). Кроме того, в данном исследовании была предусмотрена только кратковременная (2 дня) предоперационная профилактика этим слабым антиконвульсантом, без терапии после операции, когда травматическая болевая импульсация продолжается. Полученный частичный эффект может быть связан скорее с определенным суммарным действием ЭА, НПВП и кетамина.

Более перспективным представляется использование антиконвульсанта последнего поколения — габапентина либо прегабалина, — идентичных по механизму действия, но принципиально отличающихся от рассмотренных выше ламотриджина и карбамазепина.

Габапентин и прегабалин являются блокаторами каналов Ca^{2+} , тормозят ток Ca^{2+} в пресинаптических нервных терминалях, что приводит к уменьшению освобождения болевых транмиттеров в симпатическую щель и снижению сигнальной функции синапсов, т.е. к ограничению поступления болевой импульсации в спинной мозг и другие отделы ЦНС [36, 39]. Поэтому можно ожидать, что эти препараты должны более эффективно препятствовать перевозбуждению центральных болевых структур в ответ на афферентную импульсацию во время ампутации конечности и последующему формированию ФБС.

Ведущие ученые и специалисты мира по системной, регионарной и сочетанной аналгезии признают, что пока не существуют периоперационные анальгетические технологии, надежно подавляющие фантомную боль [14, 23].

На современном этапе отмечают два основных направления поиска: оптимизацию хирургической техники и профилактическую аналгезию [38]. Многие ортопедические

хирурги осуществляют лигирование крупных нервов при ампутации нижних конечностей, но более целесообразной тактикой в плане снижения риска хронизации НПБ считают прецизионное пересечение нервов без лигирования и деструкции [23]. В этих источниках также указывается на использование разных превентивных мультимодальных лекарственных стратегий, включающих препараты разного механизма действия и не дающих реального положительного результата.

13.3. Обоснование способа предотвращения постампутационного фантомного болевого синдрома

При выполнении проспективного исследования по разработке собственного способа предотвращения ФБС исходили из следующих установленных современной наукой положений о:

- множественных нейротрансмиттерных механизмах, вступающих в действие при пересечении всех иннервирующих конечность нервов крупного и малого калибров и приводящих к перевозбуждению болевых и сенсорных нервных путей на всех уровнях: от зоны самой травмы до центральных структур спинного и головного мозга;
- неэффективности в профилактике ФБС всех традиционных современных средств и методов системной и регионарной анестезии и аналгезии, включая мощные опиоидные анальгетики, проводниковые и нейроаксиальные блокады;
- способности некоторых фармакологических агентов снижать возбудимость болевых и сенсорных нервных структур, уменьшать (но не устранять) клинические проявления их перевозбуждения при ФБС (боли в культе, пароксизмы боли и разнообразные расстройства чувствительности в отсутствующей части конечности).

Идея заключается в том, чтобы не допустить связанный с пересечением нервов конечности запуск потока восходящей болевой импульсации к центральным болевым структурам и их перевозбуждение, т.е. заранее заблокировать механизмы формирования ФБС и поддерживать эту блокаду в течение всего периода, необходимого для исключения опасности возникновения ФБС.

Исходя из множественных механизмов развития ФБС (рис. 13.1) и предшествующего опыта других исследователей, мы пришли к выводу о необходимости последовательного и сочетанного использования перед, во время и после ампутации конечностей ряда специальных фармакологических средств, каждое из которых обладает собственным конкретным механизмом и местом приложения тормозящего действия на нейрональную активность.

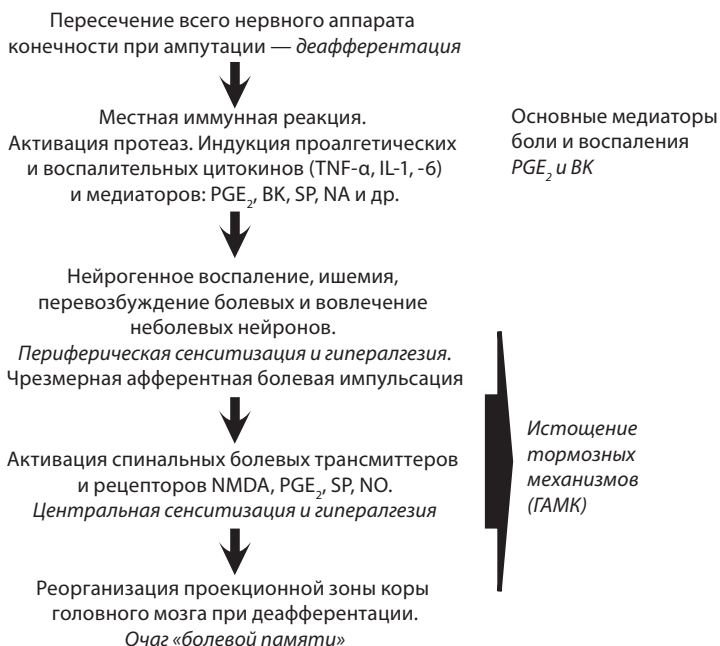


Рис. 13.1. Механизмы развития ФБС

Перечень специальных средств профилактики ФБС, предусмотренных новым способом, включает:

- антиконвульсант нового поколения (габапентин или прегабалин);
- противовоспалительный ГКС дексаметазон;
- ингибитор протеолиза и кининогенеза апротинин;
- антагонист NMDA-рецепторов кетамин;
- ТЦА amitriptilin.

Эти препараты хотя и известны, но попытки их использования для профилактики и лечения ФБС в моно-варианте или в виде сочетаний некоторых из них до настоящего времени не давали положительного результата. Причину неудач можно объяснить тем, что исследователи действовали эмпирически, не ставя перед собой такие важные задачи, как: 1) определение конкретного обязательного перечня специальных «защитных» средств; 2) разработку технологии их использования: последовательность, дозировки, сроки начала и продолжительность профилактической терапии каждым из агентов.

Фактор продолжительности антифантомной профилактики заслуживает особого внимания, учитывая данные литературы о возможном присоединении в разные сроки после ампутации дополнительных факторов, способных провоцировать отсроченный ФБС. К их числу относятся: образование невром пересеченных нервов, нарушение репаративных процессов в оперированных тканях (так называемая гетеротопическая оссификация), плохо адаптированные протезы. В связи с этим ФБС может проявляться или усиливаться спустя несколько месяцев после ампутации, но редко по истечении 6 мес. [14, 31].

Приняв во внимание все известные сведения об особенностях течения ФБС, о неэффективности разных способов и средств его профилактики и лечения, включая габапентин, мы сделали акцент в своем поиске на последовательность, дозировки и продолжительность введения в организм пациента антиконвульсанта и других определенных нами специальных компонентов профилактики ФБС (рис. 13.2) на этапах подготовки к ампутации, ее

I Этап. Перед ампутацией

- Антikonвульсант *прегабалин* — повышает уровень ГАМК, снижает возбудимость нервных структур.
- Глюкокортикоид *дексаметазон* — тормозит каскад цитокинов и синтез PGE_2



II Этап. Анестезия и ранний п/о период

- Ингибитор протеаз *апротинин* — тормозит протеолиз и кининогенез (БК).
- Антагонист рецепторов NMDA *кетамин* — предотвращает центральную сенситизацию и гипералгезию.
- Антikonвульсант — продолжение терапии (дополнительно к традиционным средствам анестезии и аналгезии)



III Этап. После ампутации

- Антikonвульсант *прегабалин* — до 6 мес.
- Антидепрессант *амитриптилин* — 2 мес.

Контроль боли и сенсорных симптомов

Рис. 13.2. Схема поэтапной лекарственной профилактики ФБС

непосредственного выполнения и послеоперационного ведения пациента.

13.4. Способ предотвращения фантомного болевого синдрома

Выполнено проспективное нерандомизированное исследование с поэтапным анализом результатов при участии В.В. Теплякова и Л.А. Собченко у 28 больных злокачественными опухолями костей конечностей (хондросаркома, периостальная хондросаркома, полиморфноклеточная саркома, нейрофибросаркома, злокачественная фиброгистиоцитома IIА–IIВ стадий), перенесших расширенные высокие ампутации и вычленения нижних (16) или верхних (12) конечностей в сочетании с лимфаденэктомиями. Возраст больных составил 48 ± 19 лет, мужчин 16, женщин 12; 19 из 28 больных получили предоперационное про-

тивоопухоловое лечение (полихимио- или химиолучевая терапия). Сопутствующие заболевания в состоянии компенсации на фоне терапии имели 11 пациентов. С учетом основного и сопутствующих заболеваний исходное состояние больных соответствовало II–III категориям физического статуса по классификации ASA.

Исходный болевой синдром, обусловленный опухолевым поражением костей, имел место у 8 из 28 больных. Они самостоятельно принимали разные неопиоидные анальгетики, полностью не устранявшие боль. Этим пациентам сразу назначали трамадол в индивидуальной анальгетической дозе (200 ± 70 мг/сут) и антиконвульсant (габапентин по 300 мг 3 раза/сут), что приводило к устранению боли. Преампутационная боль является одним из главных факторов, провоцирующих последующее развитие ФБС [23 и др.], поэтому ее купирование перед операцией считали обязательным, что отражено в алгоритме реализации способа профилактики ФБС (табл. 13.1).

Таблица 13.1

Алгоритм реализации способа профилактики ФБС у пациентов, которым предстоит ампутация конечности

Признак/этап	Тактика специальной лекарственной профилактики (СЛП) и анестезии	
Исходный болевой синдром	Нет	СЛП по схеме за 3–5 дней и в день ампутации
	Есть	То же, но только после устранения болевого синдрома
Конечность, подлежащая ампутации	Верхняя	Мультиmodalная общая анестезия (метод 1)
	Нижняя	Сочетанная ЭА + ОА (метод 2), при противопоказаниях — метод 1
Ранний п/о период	После анестезии по методу 1	Схема СЛП включает ингибитор протеаз, антиконвульсant, антидепрессant, кетамин + анальгетики
	После анестезии по методу 2	СЛП без кетамина + анальгетики
Продленная поэтапная СЛП	Все пациенты	Антиконвульсant и антидепрессant по схеме

Учитывая более значительные масштабы, травматичность и риск ФБС при ампутации нижних конечностей, чем верхних, все пациенты разделены на 2 группы. При ампутации/вычленении нижних конечностей проводили преимущественно (при отсутствии противопоказаний) сочетанную мультимодальную общую и эпидуральную анестезию ($n = 14$, группа 2). В группу 1 ($n = 14$) вошли пациенты, оперированные в условиях мультимодальной ОА без ЭА, которым выполнена главным образом ампутация верхних конечностей ($n = 12$), и двое больных с ампутацией нижних конечностей (в связи с ограничениями к ЭА). Эффективность и безопасность этих методов определяется взаимодополняемыми эффектами компонентов анестезии разного механизма действия в сбалансированных дозах, что обосновано нами ранее по опыту их широкого использования при разнообразных, в том числе онкоортопедических операциях, не связанных с ампутацией конечностей [25]. Компоненты обоих методов анестезии и их средние дозы соответствуют представленным в табл. 12.2 для больших онкоортопедических операций.

В группе 2 преобладали наиболее обширные и длительные операции, сопровождавшиеся значительной кровопотерей: межподвздошно-брюшное вычленение (7), экзартикуляция (4) нижней конечности; 3 пациентам выполнена ампутация на уровне средней трети бедра. Осложнений анестезии и операции в обеих группах не отмечено. Кровопотеря своевременно и адекватно возмещалась. Показатели кровообращения, газообмена и метаболизма по данным непрерывного неинвазивного мониторинга, а также лабораторного экспресс-анализа (Hb, Ht, pO_2 , pCO_2 , кислотно-щелочное состояние — КЩС, глюкоза, электролиты) не имели существенных отклонений от нормы.

Собственный способ полного предотвращения ФБС предусматривает комплексную пред-, интра- и продленную послеоперационную лекарственную профилактику и осуществляется следующим образом.

Первым шагом является информирование пациента, которому предстоит ампутация конечности, о сути ФБС в доступной форме и о роли самого пациента в правильной оценке специфических симптомов ФБС, тактике при их возникновении и в успехе назначенной специалистами лекарственной профилактики ФБС. Пациент и его близкие заранее оповещаются о необходимости точного ежедневного исполнения схемы назначенной плановой профилактической терапии (дозы, кратность, длительность приема конкретных препаратов), особенно после выписки из стационара, когда пациент должен самостоятельно продолжать рекомендованную профилактическую терапию, не допуская перерывов в ней (за рецептами на препараты, указанные в выписке из истории болезни пациента, следует своевременно обращаться в поликлинику по месту жительства).

Анестезиолог-реаниматолог по данным анамнеза, осмотра, предоперационного обследования и информированного согласия пациента осуществляет выбор метода анестезии и назначает специальную лекарственную профилактику ФБС, реализация которой начинается в предоперационном периоде под контролем лечащего врача — ортопедического хирурга.

Каждое средство СЛП в установленной дозе вводится в организм больного, подлежащего ампутации конечности, на определенном этапе, в течение определенного периода времени, с тем чтобы получить оптимальный результат от присущего ему тормозящего действия на соответствующий периферический или центральный механизм, участвующий в формировании ФБС.

Схема поэтапной пред-, интра- и послеоперационной специальной лекарственной профилактики ФБС представлена в табл. 13.2 и реализуется на разных этапах медицинским персоналом или самим пациентом.

Предоперационная лекарственная профилактика ФБС начинается за 3–5 дней до ампутации с назначения пациенту *антиконвульсанта* внутрь (*габапентин* по 300 мг 3 раза

Таблица 13.2

Поэтапная специальная лекарственная профилактика ФБС

Этап	Препарат, средняя доза				
	антиконвульсант	антидепрессант	глюкокорти- кост	антикинноген	кетамин
3–5 дней до операции	Габалентин 900 мг/сут или прегабалин 150 мг/сут	—	—	—	—
Премедикация	Габалентин 300 мг или прегабалин 75 мг	—	Дексаметазон 8 мг	—	—
Вводный наркоз	—	—	—	Апротинин 20 тыс. КИЕ	0,5 мг/кг
Анестезия и операция	—	—	—	Апротинин 60 тыс. КИЕ (суммарно)	0,5–0,7 мг/кг/ч
1–7-е сутки п/о	Габалентин 900 мг/сут или прегабалин 225 мг/сут	Амитриптилин 25 мг/сут	—	Апротинин 30 тыс. КИЕ/сут (3 сут п/о)	0,05–0,1 мг/кг/ч* (2–3 сут п/о)
1–2 мес. п/о	Габалентин 900 мг/сут или прегабалин 150 мг/сут	Амитриптилин 12,5 мг/сут	—	—	—
3–5 мес. п/о	Габалентин 600 мг/сут или прегабалин 150 мг/сут	—	—	—	—
6 мес. п/о	Габалентин 300 мг/сут или прегабалин 75 мг/сут	—	—	—	—

Примечание. В таблице указаны средние дозы или диапазоны доз только специальных средств профилактики ФБС; традиционные средства и методы общей (метод 1) и сочетанной (метод 2) анестезии и послеоперационной аналгезии описаны в тексте.

* Применяется на данном этапе после анестезии по методу 1.

в сут или *прегабалин* по 75 мг 2 раза/сут) для реализации его защитного действия к моменту операции. Назначение того или другого из этих препаратов зависело не от выбора врача, а от наличия конкретного препарата в учреждении. Габапентин (нейронтин) использован у 16, прегабалин (лирика) у 12 пациентов. Указанные небольшие дозы обоих препаратов хорошо переносились пациентами, у некоторых из них отмечалась сонливость, более выраженная на фоне терапии прегабалином. Других побочных эффектов не было. Последнюю предоперационную дозу антиконвульсанта (габапентин 300 мг или прегабалин 75 мг) пациент получает за 2 ч до начала операции.

В день операции: за 1 ч до ее начала пациенту вводится в составе премедикации ГКС дексаметазон (8 мг в/м), который считаем более предпочтительным, чем НПВП, поскольку ГКС, в отличие от НПВП, подавляет синтез не только ПГ, но и целого каскада провоспалительных и проалгетических тканевых факторов (IL-1 β , IL-6, цитокина TNF- α), участвующих в формировании гипералгезии и НПБ. Установлена пусковая роль фактора TNF- α , инициирующего весь каскад, а также синтез ПГ. Это обосновано в работах, посвященных механизмам боли, воспаления и хронизации послеоперационной боли [13, 37]. Дексаметазон вводили однократно перед операцией для профилактической блокады вышеуказанных факторов боли и воспаления, индуцируемых рассечением тканей и нервов конечности, в целях уменьшения активации травмированных нервов и острого тканевого и нейрогенного воспаления в зоне ампутации. Учитывая, что период биотрансформации дексаметазона в печени до неактивных метаболитов занимает 36–54 ч [28], его защитное действие охватывает не только этап самой операции, но и ранний послеоперационный период.

Во время анестезии (независимо от используемого метода), начиная с этапа индукции и в течение всей операции, осуществляется введение еще двух специальных средств профилактики ФБС.

Ингибитор кининогенеза апротинин в начальной дозе 10 тыс. КИЕ вводится внутривенно медленно после индукции анестезии, до начала операции; общая доза в течение анестезии и операции составляет в среднем 60 тыс. КИЕ, а при высокой кровопотере возрастает максимально до 100 тыс. КИЕ. Антикининоген, наряду с ГКС, считаем обязательным средством предотвращения чрезмерной активации периферических болевых афферентов и воспалительной реакции тканей и нервов на хирургическую травму. Кининовый пептид периферического уровня брадикинин является наряду с PGE_2 классическим болевым и воспалительным медиатором, участвующим в возбуждении и передаче сигналов от болевых нервных окончаний при механической травме, причем экспериментально доказано, что сочетанное воздействие на нервное волокно PGE_2 и брадикинина вызывает более сильную активацию, чем каждый агент в отдельности [35]. В этом же фундаментальном источнике показана важная роль IL-1 β , IL-6 и TNF- α в развитии и поддержании повышенной возбудимости нервных афферентов, что служит дополнительным аргументом в пользу выбора сочетания антикининогена и ГКС как средств профилактической блокады периферического звена афферентной импульсации при ампутации конечности. Важно начинать внутривенное введение антикининогена до начала операции и продолжать во время и после нее, как представлено в табл. 13.2.

Следующее обязательное средство интраоперационной профилактики — *антагонист NMDA-рецепторов кетамин* — используется в собственном способе начиная с этапа вводной анестезии, с продолжением введения поддерживающих доз в ходе операции. Значимость субанестетических доз кетамина в повышении эффективности анестезии и аналгезии объективно обоснована нами ранее с помощью метода аналгезиметрии [9], что подробно отражено в разделе, посвященном кетамину. Однако в аспекте ФБС главное свойство кетамина — это способность препятствовать развитию центральной сенситизации и гипер-

алгезии в условиях чрезмерной ноцицептивной импульсации от пересеченных нервов за счет его экспериментально доказанного блокирующего действия на NMDA-рецепторные каналы, активация которых на спинальном уровне происходит при недостаточном торможении афферентной болевой импульсации, а также на фоне применения опиоидных анальгетиков, вызывающих не только алгезию, но и вторичную дисрегуляцию центральных механизмов алгезии с развитием так называемой острой опиоидной толерантности. Мощный опиоид (фентанил) является обязательным анальгетическим компонентом всех видов современной общей и сочетанной ЭА при больших операциях. В связи с изложенным, кетамину в настоящее время отводят важную роль как средству предотвращения перевозбуждения центральных болевых структур и гипералгезии, связанных с недостаточной защитой от операционной травмы и острой опиоидной толерантностью [10, 15, 21, 22, 24].

С позиции разработанного способа механизм защитного действия всех специальных фармакологических средств при ампутации конечностей выглядит следующим образом. Введенные до начала операции ГКС и антикининоген, подавляя синтез периферических медиаторов боли, предотвращают активацию периферических нервных структур, связанную с травмой тканей, что способствует уменьшению восходящей болевой импульсации к центральным болевым структурам спинного и головного мозга. Последние, в свою очередь, оказываются заранее блокированными антиконвульсантом, что сводит к минимуму возможность развития их перевозбуждения. В процессе ОА пациент получает еще одно средство, «страхующее» от центральной сенситизации и гипералгезии — антагонист NMDA-рецепторов кетамин.

Послеоперационная (п/о) профилактика ФБС проводится с соблюдением следующих важных условий:

- учет вида интраоперационной анестезии (табл. 13.3 и 13.4);

Тактика и результаты послеоперационной лекарственной профилактики ФБС
(группа 1, $n = 14$)

Симптом/препарат	Этапы наблюдения и терапии после операции							
	день ампутации (n = 14)	1-я нед. (n = 14)	1–2 мес. (n = 14)	3–5 мес. (n = 14)	6 мес. (n = 12)	12 мес. (n = 12)	24 мес. (n = 11)	36 мес. и более (n = 7**)
Боль в культе (баллы по ШВО)	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,35	—	—	—	—	—	—
Боль в отсутствующей конечности	—	—	—	—	—	—	—	—
Сенсорные нарушения на стороне ампутации	n = 14*	n = 14*	—	—	—	—	—	—
Габапентин (мг/сут), n = 8	300	930 ± 187 (до 1200)	906,3 ± 145 (до 1200)	620 ± 145	312 ± 9	—	—	—
Прегабалин (мг/сут), n = 6	75	196 ± 36 (до 225)	147,2 ± 35	112,3 ± 30	55 ± 15	—	—	—
Амитриптилин (мг/сут), n = 14	—	25	12,5	—	—	—	—	—
Кетамин (мг/сут), n = 14	73,9 ± 38	156 ± 50 (3 сут)	—	—	—	—	—	—
Апротинин 10 тыс. (КИЕ/сут), n = 14	30 тыс.	30 тыс. (3 сут)	—	—	—	—	—	—

Симптом/препарат	Этапы наблюдения и терапии после операции							
	день ампутации (<i>n</i> = 14)	1-я нед. (<i>n</i> = 14)	1–2 мес. (<i>n</i> = 14)	3–5 мес. (<i>n</i> = 14)	6 мес. (<i>n</i> = 12)	12 мес. (<i>n</i> = 12)	24 мес. (<i>n</i> = 11)	36 мес. и более (<i>n</i> = 7**)
Тримеперидин (мг/сут), <i>n</i> = 14	40	40 (3 сут)	–	–	–	–	–	–
Трамадол (мг/сут), <i>n</i> = 9	–	171 ± 45 (с 4-х сут)	142 ± 49	–	–	–	–	–
Парацетамол (г/сут), <i>n</i> = 12	2,0	3,0 (3 сут)	–	–	–	–	–	–
Лорноксикам (мг/сут), <i>n</i> = 4	–	16 (3 сут)	8,0 (до 2-й нед.)	–	–	–	–	–

* Ощущение «онемения пальцев» (*n* = 10), «рука затекла» (*n* = 3), «прострелы» боли при удалении дренажей (*n* = 3), «рука неудобно лежит» (*n* = 4). Данные симптомы прекратились к 7-м сут п/о у всех пациентов.

** В том числе 2 — до 4 лет. Умерли двое (через 3 и 4 мес. после операции) от прогрессирования онкологического процесса.

Тактика и результаты послеоперационной сочетанной (лекарственная + эпидуральная блокада) профилактики ФБС (группа 2, $n = 14$)

Симптом/препарат	Этапы наблюдения и терапии после операции							
	день ампутации (n = 14)	1-я нед. (n = 14)	1–2 мес. (n = 14)	3–5 мес. (n = 14)	6 мес. (n = 12)	12мес. (n = 12)	24 мес. (n = 9)	36 мес. и более (n = 6**)
Боль в культе (баллы по ШВО)	1,38 ± 0,3	1,4 ± 0,3	—	—	—	—	—	—
Боль в отсутствующей конечности	—	—	—	—	—	—	—	—
Сенсорные нарушения на стороне ампутации	(n = 14*)	(n = 14*)	—	—	—	—	—	—
Габапентин (мг/сут), n = 8	300	936 ± 156 (до 1200)	936 ± 156 (до 1200)	603 ± 137	310 ± 89	—	—	—
Прегабалин (мг/сут), n = 6	75	196 ± 36 (до 225)	147,2 ± 35	112,3 ± 30	75 ± 0	—	—	—
Амитриптилин (мг/сут), n = 14	12,5	25	12,5	—	—	—	—	—
Ропивакаин 0,2% (мг/сут), n = 14	87 ± 34	214 ± 35 (5–7 сут)	—	—	—	—	—	—
Апротинин 10 тыс. (КИЕ/сут), n = 14	30 тыс.	30 тыс. ± 0,3 (3 сут)	—	—	—	—	—	—

Симптом/препарат	Этапы наблюдения и терапии после операции							
	день ампутации (<i>n</i> = 14)	1-я нед. (<i>n</i> = 14)	1–2 мес. (<i>n</i> = 14)	3–5 мес. (<i>n</i> = 14)	6 мес. (<i>n</i> = 12)	12мес. (<i>n</i> = 12)	24 мес. (<i>n</i> = 9)	36 мес. и более (<i>n</i> = 6**)
Тримеперидин (мг/сут), <i>n</i> = 14	20	40 (3 сут)	–	–	–	–	–	–
Трамадол (мг/сут), <i>n</i> = 7	–	133 ± 46 (с 4-х сут)	111 ± 31	–	–	–	–	–
Парацетамол (г/сут), <i>n</i> = 10	2,0	3,0 (3 сут)	–	–	–	–	–	–
Лорноксикам (мг/сут), <i>n</i> = 7	–	16 (3 сут)	8,0 (до 2 нед.)	–	–	–	–	–

* Ощущение «онемения пальцев» (*n* = 12), неудобного положения отсутствующей конечности — «нога затекла» (*n* = 5) «сползает с кровати» (*n* = 2), «прострелы» при удалении дренажей (*n* = 2). К 7–9-м сут данные сенсорные нарушения прекратились у всех пациентов.

** В том числе 1–4 года и 2 мес. Умерли трое через 1 год 7 мес. – 2 года после ампутации от прогрессирования заболевания.

- активное наблюдение и выявление у перенесшего ампутацию пациента любых возможных проявлений ФБС;
- точное исполнение схемы п/о СЛП и принятие дополнительных мер при необходимости;
- использование опиоидных и неопиоидных анальгетиков при появлении боли.

Оперированные в условиях сочетанной анестезии (группа 2) находятся в более выгодном положении благодаря поддержанию продленной эпидуральной сенсорной блокады, снижающей афферентную болевую импульсацию к спинальным структурам и риск центральной сенситизации и гипералгезии. Перенесшие ампутацию в условиях ОА (группа 1) лишены этого преимущества, поэтому для них считали необходимым использование системной лекарственной защиты спинальных структур от перевозбуждения в виде продленной внутривенной инфузии микродоз кетамина. В этом состоит отличие в ведении раннего п/о периода у оперированных в условиях ОА с ЭА и без нее (см. табл. 13.3, 13.4).

При разработке способа и внедрении схемы п/о СЛП пациентов в течение 1–3 сут наблюдали в ОРИТ для получения наиболее полной информации, хотя состояние большинства из них допускало перевод в профильное отделение в день операции. Клинически, а также по данным непрерывного неинвазивного мониторинга АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂ и динамического контроля показателей газов крови, КЩС, Нб, Нt, ЦВД, диуреза, биохимических и коагуляционных показателей крови, ранний п/о период протекал стабильно у всех больных, в том числе перенесших большую кровопотерю.

Для оценки интенсивности послеоперационной боли использовали шкалу ШВО в баллах: 0 — боль отсутствует; 1 балл — в покое боли нет, слабая боль при движениях; 2 — слабая боль в покое, умеренная при движениях; 3 — умеренная боль в покое, сильная при движениях; 4 — сильная боль даже в покое.

Для выявления симптомов ФБС использовали специальную анкету, PAINDetect, предназначенную для диагностики и количественной оценки НПБ [7, 18], согласно которой итоговое значение менее 12 баллов указывает на малую вероятность компонента НПБ ($< 15\%$), до 18 баллов — на неоднозначный результат, более 19 баллов — на вероятность наличия НПБ $> 90\%$ (см. Приложение 2 на цв. вкл.).

Послеоперационная СЛП является непосредственным продолжением пред- и интраоперационных защитных мероприятий и проводится согласно схеме под контролем интенсивности п/о боли и диагностики возможных симптомов ФБС с момента выхода пациента из состояния ОА. Это осуществляется в сотрудничестве с заранее инструктированными пациентами, заинтересованными в успехе профилактики ФБС.

После перевода из операционной в ОРИТ пациентам группы 2 продолжали ЭА, осуществляя дозированную эпидуральную инфузию 0,2% раствора ропивакаина (наропина) 12–16 мг/ч с помощью автоматического шприцевого инфузора или эластомерной помпы. С 2–3-х сут после операции больных переводили в профильное отделение, где эпидуральная инфузия продолжалась под наблюдением лечащего врача и среднего медицинского персонала и завершалась на 5–7-е сут при отсутствии симптомов ФБС. У пациентов группы 1 при поступлении в ОРИТ начинали плановую внутривенную инфузию через шприцевой инфузор кетамина в микродозе — 0,05 мг/кг/ч (до 0,1 мг/кг/ч в случае возникновения необычных сенсорных ощущений до их прекращения) и продолжали ее в течение 2–3 сут после операции. Более длительная послеоперационная профилактическая терапия кетамином не требовалась. Пациенты обеих групп с 1–2-х суток после операции продолжали самостоятельную СЛП антиконвульсантом и антидепрессантом по рекомендованной схеме.

Вечером после ампутации начинали профилактическую СЛП антидепрессантом.

ТЦА амитриптилин, в отличие от антиконвульсанта, рассматривается нами как вспомогательный компонент, хотя

механизмы его действия позволяют ожидать от него полезного результата. Главные его свойства — это ингибирование обратного захвата моноаминов — норэпинефрина и серотонина в структурах головного мозга и, как следствие, — повышение активности адренергической и серотонинергической передачи, активация нисходящего торможения болевой импульсации через эти нейротрансмиттерные механизмы. Амитриптилин оказывает также специфичное антидепрессивное действие. Кроме того, как блокатор каналов Na^+ , амитриптилин тормозит эктопическую активность периферических нервов и облегчает периферическую НПБ. Он способен также уменьшать трансмиссию импульсов на уровне спинного мозга за счет торможения NMDA-рецепторов. Эти свойства амитриптилина установлены современной наукой и подтверждаются в клинике при лечении депрессивных состояний и периферической НПБ [2, 6, 12, 34, 36]. Однако, по данным тех же авторов и собственного практического опыта, амитриптилин имеет много существенных побочных эффектов, нередко ограничивающих его назначение больным (седация, запоры, задержка мочи, ортостатическая гипотензия, способность провоцировать аритмии сердца во время ОА и др.). В разработанном способе амитриптилин не входит в число средств пред- и интраоперационной профилактики ФБС и применяется на этапе послеоперационной профилактической терапии.

Тактика послеоперационной профилактики ФБС на этапах длительного наблюдения с оценкой динамики боли и сенсорных симптомов у пациентов обеих групп представлена в табл. 13.3, 13.4.

Как следует из указанных таблиц, все показатели на этапах исследования сопоставимы в группах системной и сочетанной терапии.

Полученные результаты свидетельствуют, что:

- фантомная боль не возникла ни у одного из 28 пациентов обеих групп;
- обычная ноцицептивная послеоперационная боль в культе преимущественно слабой интенсивности (в среднем 1,4 балла по ШВО), а также «прострелы»

боли при удалении дренажей имели место в ранний послеоперационный период у всех пациентов и устранялись традиционными опиоидными и неопиоидными анальгетиками;

- фантомные неболезненные сенсорные нарушения (онемение пальцев, ощущение измененного пространственного положения ампутированной конечности) регистрировались в ранний послеоперационный период у всех пациентов, но не расценивались ими как существенные, не нарушали сон и во всех случаях прекращались в течение 5–9 дней на фоне профилактической терапии. У отдельных больных, имевших предоперационный болевой синдром, дозу габапентина в первые 2 мес. п/о доводили до 1200 мг/сут. По данным анализа опросников PAINDetect, количественные оценки наблюдавшихся преходящих сенсорных симптомов у всех пациентов не превышали 10–12 баллов, т.е. не достигали диапазона 19–38, указывающего на вероятность нейропатического компонента боли, поэтому полученные показатели в сочетании с благоприятным клиническим течением свидетельствуют об отсутствии НПБ в виде проявлений ФБС. Приступы боли, характерные для ФБС, не зарегистрированы.

Достигнутые в раннем послеоперационном периоде хорошие результаты в сочетании с пред- и послеоперационным инструктажем пациентов способствовали тщательному соблюдению ими рекомендованной схемы длительной лекарственной профилактики ФБС. Пациентов предупреждали, что в случае появления даже незначительных специфических симптомов ФБС необходимо связаться со своим врачом для дальнейших инструкций, но такая необходимость не возникала. На связь с пациентами в плановые сроки выходил исследователь. Все пациенты после выписки из института продолжали принимать габапентин (прегабалин) и амитриптилин в рекомендованных небольших, постепенно убывающих дозах. Эти дозы в несколько раз ниже обычных терапевтических доз этих препаратов, ука-

занных в инструкциях для лечения НПБ и депрессивных состояний. Это стало возможным благодаря использованию последовательной периоперационной мультимодальной патогенетической профилактики ФБС, позволившей избежать развития острого ФБС, при котором эти и другие препараты в моноварианте неэффективны даже в максимально допустимых дозах. Разработанный способ надежно предотвращает ФБС после обширных онкологических операций с высокой ампутацией или вычленением как верхних, так и нижних конечностей, при использовании как общей, так и сочетанной (общая + эпидуральная) анестезии за счет дифференцированной тактики ведения этих пациентов. Такой результат достигнут впервые. Проведенное исследование показало ведущую значимость в предотвращении ФБС системной пред-, интра- и послеоперационной специальной патогенетической терапии, блокирующей механизмы ФБС на всех уровнях нервной системы — от периферических рецепторов до высших отделов ЦНС. Регионарной блокаде при этом принадлежит вспомогательная роль — результат может быть достигнут и без ее применения.

Сроки наблюдения за пациентами определяются давностью выполненных им ампутаций и течением онкологического процесса. На этапе завершения анализа максимальный срок наблюдения составил 4 года и 2 мес., минимальный 7–8 нед. (1,2–2 мес.). Из 28 больных 5 умерли от прогрессирования основного заболевания, 23 живы и не имеют никаких проявлений ФБС.

Способ профилактики ФБС имеет принципиальные преимущества перед другими описанными способами, которые только у части больных оказывают временный эффект в виде уменьшения тяжести фантомной боли и расстройств чувствительности, но не предотвращают их, что приводит к ухудшению качества жизни и социальной дезадаптации инвалидов, создает препятствие к протезированию утраченной конечности.

Способ полностью предотвращает развитие ФБС, связанные с ним физические страдания и психологический

стресс, облегчает приспособление инвалида к дальнейшей жизни и социально полезной деятельности. Из числа 23 здравствующих пациентов, перенесших ампутации, 3 успешно используют протезы нижней конечности, мобильны.

Наряду с медико-социальной значимостью, способ отличается также экономической целесообразностью, которая определяется весьма умеренной стоимостью лекарственной профилактики ФБС.

Все специальные средства лекарственной профилактики ФБС используются в небольших дозах (значительно ниже средних терапевтических, применяемых при разных патологических состояниях) благодаря превентивному сочетанному блокирующему воздействию на разные нервные структуры, участвующие в формировании ФБС. Так, средние суточные дозы самого дорогостоящего компонента профилактики ФБС — антиконвульсанта — на разных этапах терапии в 2–3 раза ниже рекомендуемых инструкцией для лечения НПБ и эпилепсии.

Общая стоимость лекарственной профилактики ФБС незначительна по сравнению с многолетними затратами государства на оказание медицинской помощи и малоэффективные мероприятия по обезболиванию и физической и психологической реабилитации страдающих от ФБС, который не был предотвращен.

Литература

1. *Абузарова Г.Р., Осипова Н.А.* Нейропатическая боль в онкологии: механизмы возникновения и современные подходы к лечению // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2005. — № 5. — С. 33–39.
2. *Антидепрессанты: Федеральное руководство по использованию лекарственных средств.* Вып. XI. — М., 2010.
3. *Гнездилов А.В.* Диагностика и лечение фантомного и вертеброгенного болевых синдромов: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
4. *Гнездилов А.В., Овечкин А.М., Кукушкин М.Л. и др.* Современные принципы мультидисциплинарного лечения боли в ортопедической клинике // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1998. — № 5. — С. 59–63.
5. *Дексаметазон: Регистр лекарственных средств России.* — М.: РЛС-2006. — С. 247–248.
6. *Кукушкин М.Л., Хитров Н.К.* Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 140 с.

7. Нейропатическая боль: клинические наблюдения / Под ред. Н.Н. Яхно, В.В. Алексеева, Е.В. Подчуфаровой, М.Л. Кукушкина. — М.: Изд-во РАМН, 2009. — С. 262–263.
8. Овечкин А.М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома. Патогенетические основы и клиническое применение: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
9. Осипова Н.А. Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии. — Л.: Медицина, 1988. — 251 с.
10. Осипова Н.А., Тепляков В.В., Собченко Л.А. и др. Проблемы анестезиологического обеспечения онкологических ортопедических вмешательств // Региональная анестезия и лечение острой боли. — 2009. — Т. 3. — № 1. — С. 15–24.
11. Пятко В.Э., Щербаносова Т.А. Монотерапия тебантином постампутационного фантомного болевого синдрома // Боль. — 2007. — Т. 4. — № 17. — С. 28–30.
12. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли: Практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 290 с.
13. Breivik H. Currence and impact of chronic pain after surgery // Euroanaesthesia 2005. Vienna, Austria. Refresher Course Lectures. — ESA, 2005. — P. 231–232.
14. Cohen S. Postamputation pain // Pain Practice. — 2009. — Vol. 9. — № 1. — P. 14–15.
15. Curatolo M. Clinical applications of basic mechanisms of musculoskeletal pain // In: Pain 2008 — an Updated Review / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 49–54.
16. Decamps F., Pelle C., Robin E., Fleyfel M. et al. Phantom pain after amputation: interest of preoperative regional anesthesia // Eur. J. Anaesth. — 2005. — Vol. 22. — Suppl. 34. — P. 110.
17. Flor H. Phantom limb pain: characteristics, causes and treatment // Lancet Neurol. — 2002. — Vol. 1. — P. 182–189.
18. Freynhagen R., Tötte T.R., Gockel U., Baron R. Pain Detect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain // Curr. Res. Opin. — 2006. — Vol. 22. — P. 1911–1920.
19. Halbert J., Crotty M., Cameron I.D. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review // Clin. J. Pain. — 2002. — Vol. 18. — P. 84–92.
20. Hansson T. Neuropathic pain: definition, epidemiology, classification and diagnostic-work-up // In: Pain 2005 — an Updated Review / Ed. D.M. Justin. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 91–95.
21. Hocking G., Visser E.J., Schug S., Cousins M.J. Ketamine: does life begin at 40? // Pain. Clinical Updates. — 2007. — Vol. 15. — № 3. — P. 1–6.
22. Hutchinson M.R. Glial dysregulation of pain and opioid actions: past, present and future // In: Pain 2008 — an Updated Review / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 249–268.
23. Kehlet H. Persistent postsurgical pain: surgical risk factors and strategies for prevention // In: Pain 2008 — an Updated Review / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 153–158.
24. Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia in human pain models // Pain Practice. — 2007. — Vol. 7. — № 1. — P. 6–7.

25. *Lambert A.W., Dashfield A.K., Cosgrove C.* Randomized prospective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom limb pain following major amputation // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2001. — Vol. 26. — P. 316–321.
26. *Markman J.D., Dworkin R.H.* Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain // *J. of Pain.* — 2006. — Vol. 7. — Suppl. 1. — S. 38–47.
27. *Melzack R.* Phantom limb pain and the body self neuromatrix // *Pain Practice. Book of Abstracts 3rd World Congress World Institute of Pain. Barcelona, Spain, Sept. 2004* / Eds. M. Devor, S. Erdine, R. Ruiz-Lopez. — P. 104–107.
28. *Nikolajsen L.* Clinical features and therapies for phantom limb pain // *Pain Practice. Book of Abstracts 3rd World Congress World Institute of Pain. Barcelona, Spain, Sept. 2004* / Eds. M. Devor, S. Erdine, R. Ruiz-Lopez. — P. 106.
29. *Nikolajsen L., Jensen T.S.* Phantom limb pain // *Br. J. Anaesth.* — 2001. — Vol. 87. — P. 107–116.
30. *Probstner D., Thuler L.C.S., Ishikawa N.M., Alvarenga R.M.P.* Phantom limb phenomena in cancer amputees // *Pain Practice.* — 2010. — Vol. 10. — № 3. — P. 249–256.
31. *Rasmussen S., Kehlet H.* Management of nerves during leg amputation — a neglected area in our understanding of the pathogenesis of phantom limb pain // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2007. — Vol. 51. — P. 1115–1116.
32. *Reuben S.* Persistent postoperative pain: pharmacological treatment strategies in the postoperative setting // *In: Pain 2008 — an Updated Review* / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 159–169.
33. *Richardson C., Glenn S., Nurmikko T., Horgan M.* Incidence of phantom phenomena including phantom limb pain 6 months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease // *Clin. J. Pain.* — 2006. — Vol. 22. — P. 353–358.
34. *Rowbotham M.C.* Treatment of neuropathic pain. Perspective on current options // *In: Pain 2005 — an Updated Review* / Ed. D.M. Justins. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 107–119.
35. *Schaible H.G.* Neuronal mechanisms of joint pain // *Current Topics in Pain. 12th World Congress on Pain* / Ed. J. Castro-Lopes. — Seattle: IASP Press, 2009. — P. 115–137.
36. *Sindrup S.H.* Clinical pharmacology of antiepileptics and antidepressants in the management of neuropathic pain // *In: Pain 2008 — an Updated Review* / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 217–223.
37. *Sommers C., Sorkin L., Cress M.* Cytokine-induced pain: from molecular mechanisms to human pain state // *In: Proceedings 11th World Congress on Pain. Sydney, 2005.* — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 131–145.
38. *Wolff A., Vanduynhoven E., van Klef M., Huygen F. et al.* Phantom pain // *Pain Practice.* — 2011. — Vol. 11. — № 4. — P. 403–413.
39. *Yaksh T.L.* Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain // *J. of Pain.* — 2006. — Vol. 7. — Suppl. 1. — S. 13–30.

ГЛАВА 14

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ПАЦИЕНТА ПРИ ВНУТРИПОЛОСТНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

14.1. Клинически значимые особенности механизмов висцеральной боли

Внутриполостные операции, в отличие от неполостных, сопряжены с более обширной травмой, в которую вовлекаются как соматические ткани (рассекаемые при доступе к внутренним полостям), так и висцеральные ткани и нервные структуры. На современном уровне знаний известно, что механизмы соматической и висцеральной боли имеют как сходные черты, так и выраженные различия, что отражено в главе 1. Механизмы обоих видов боли продолжают уточняться в эксперименте и клинике. Основные процессы ноцицепции, периферической и центральной сенситизации при соматической и висцеральной боли принципиально сходны, однако установлены определенные различия в биохимии этих процессов, путях передачи, зонах приема и анализа информации в ЦНС, а также в клинических проявлениях.

Висцеральные первичные афферентные нервные волокна содержат пептидные нейротрансмиттеры (субстанция Р, брадикинин и др.), взаимодействующие с НК-рецепторами. Активизация НК₁-рецепторов приводит к развитию пер-

вичной гипералгезии при висцеральных воспалительных процессах, а NK_2 -рецепторы участвуют как в ноцицепции, так и в регуляции кишечной моторики. Биохимическая идентификация висцеральных рецепторов по типам пептидов важна в плане перспективы разработки целенаправленной терапии висцеральной боли [62].

Боль и воспаление внутренних органов непосредственно влияют на их функциональное состояние: они нарушают нормальный паттерн моторики, секреции в связи с драматичными изменениями среды вокруг ноцицепторов. Разные виды длительной висцеральной стимуляции ведут к повышению возбудимости (сенситизации) не только низкопороговых, но и высокопороговых, а также в норме так называемых молчащих (неактивных) рецепторов. В этих условиях сенситизированные рецепторы начинают реагировать даже на индифферентные, неповреждающие стимулы. Зона сенситизации расширяется и закрепляется. Эти процессы, поддерживая постоянную афферентную импульсацию, активируют центральные ноцицептивные структуры и создают условия для длительного персистирования боли и связанных с ней функциональных нарушений внутренних органов, которые по тяжести могут превосходить те, что возникают под действием первичного повреждающего фактора. На фоне возбуждения спинальных структур формируется обратная связь с супраспинальными структурами, что может приводить к усилению моторных и автономных рефлексов, нередко сопутствующих висцеральной боли и дополнительно повышающих возбудимость висцеральных рецепторов.

На спинальном уровне NMDA-рецепторам при висцеральной боли принадлежит более важная роль, чем при соматической, так как в отличие от последней острая стимуляция нормальных (неповрежденных) висцеральных тканей уже приводит к активации NMDA-рецепторов и центральной сенситизации. Применительно к соматическим тканям это происходит только при их повреждении или воспалении. Есть сведения, что в эксперименте

периферические NMDA-рецепторы важны для нормальной трансмиссии висцеральной боли, а также опосредуют процессы периферической сенситизации и висцеральной гипералгезии.

Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о различиях в механизмах перцепции висцеральной и соматической боли на уровне высших отделов ЦНС, что находит подтверждение и у людей. Например, методом функционального магнитно-резонансного исследования установлены зоны коры головного мозга, участвующие в получении сенсорной информации от висцеральных и соматических структур. На примере пищевода, имеющего двойную сенсорную иннервацию, показано, что активация висцеральной иннервации (дистензия дистального отдела пищевода) сопровождается распространением ощущений в вышерасположенную часть груди и проецируется диффузно билатерально в соматосенсорную кору. От проксимальной (соматической) и дистальной (висцеральной) частей пищевода ноцицептивная информация поступает в разные отделы другой важной зоны коры — передней части поясной извилины [57]. Прецизионная активация разных отделов коры передней поясной извилины головного мозга, участвующей в реализации аффективных реакций, происходит при острой стимуляции тонкого кишечника, прямой кишки. Таким образом, существует специализация сенсорно-дискриминационной, аффективной и когнитивной зон коры для восприятия и разграничения висцеральной и соматической болевой импульсации.

Для понимания сложности достижения адекватной защиты пациента от операционной травмы при внутриполостных операциях важны данные экспериментальных и клинических исследований о висцеро-висцеральных и висцеро-соматических взаимодействиях. Специфическая информация от разных внутренних органов и соматических тканей (кожа, мышцы, фасции) конвергируется в ЦНС (*cross-system viscerovisceral somatic convergence*), на основании чего ЦНС может координировать различные

функции здорового организма. При нарушении функции и/или повреждении одного органа могут возникать расстройства в других органах. Например, воспаление мочевого пузыря провоцирует вагинальную гипералгезию, снижает сократимость матки и ее реакцию на медикаменты. При ноцицептивном раздражении внутренних органов возникают болевые зоны в соматических тканях [56].

Описаны разнообразные клинические проявления висцеро-висцеральных и соматических конвергенций с формированием болевых синдромов, триггерами которых являются заболевания поджелудочной железы [59, 89] и других внутренних органов. Эти болевые синдромы нередко отличаются тяжелым течением, вовлечением в зону боли мышц, кожи и требуют лечения не только неопиоидными, но и опиоидными анальгетиками с возникающими при этом проблемами опиоидной толерантности и гипералгезии, усугубляющими болевой синдром. Своевременную и полноценную коррекцию любых проявлений висцеро-висцеральной и висцеро-соматической ноцицептивной стимуляции считают необходимой для предотвращения тяжелых хронических болевых состояний и органических расстройств.

При внутриполостных операциях, особенно обширных, важнейшее значение приобретает профилактический подход, направленный на предотвращение возможных висцеральных и соматических ноцицептивных взаимодействий, чреватых последующим развитием и хроническим поддержанием зон гипералгезии и сопутствующих функциональных расстройств моторики и секреции внутренних органов, таких как синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия [53, 62].

Зависимость исходов оперативного лечения больных от качества периоперационной АЗ особенно важна в абдоминальной хирургии, связанной с неизбежным травмированием, пересечением множества соматических и висцеральных, симпатических и парасимпатических нервных структур, а также сдавлением, ишемизацией оперируемых и прилежащих органов и тканей, рецепторный аппарат ко-

торых подвергается массивному натиску. Естественно, что при недостаточном торможении механизмов висцеральной и соматической боли оперативное вмешательство не только будет сопровождаться интра- и послеоперационными вегетативными и лабораторными проявлениями стресс-реакции, но и приведет к тем или иным органным дисфункциям, осложняющим течение послеоперационного периода [68]. Наиболее типичным примером послеоперационных функциональных расстройств в абдоминальной хирургии служит нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ с развитием метеоризма, задержкой пассажа содержимого желудка и кишечника, перерастяжением, нарушением микроциркуляции и повышением проницаемости стенок ЖКТ, вторичными водно-электролитными дефицитами, метаболическим ацидозом, повышенным риском несостоятельности анастомозов. Возможны также случаи послеоперационного (посттравматического) панкреатита, нарушения функций печени. Следствием неустраненной послеоперационной боли являются легочная гиповентиляция, пневмония, рефлексорные аритмии сердца, гипертензия, острая ишемия миокарда.

При торакальных и торакоабдоминальных операциях в зоны хирургической травмы вовлекается обширная разнообразная иннервация: соматическая (при доступе через кожу, мягкие ткани, мышцы), висцеральная, симпатическая, парасимпатическая, нередко межреберные нервы, плечевое сплетение, что в случае недостаточной АЗ может приводить к формированию и закреплению длительно существующей хронической послеоперационной боли, в том числе нейропатического характера [82].

Поскольку любая внутриполостная операция начинается с доступа через соматические ткани, снабженные обширным аппаратом периферических ноцицепторов, следует стремиться к тому, чтобы заранее создать защиту рецепторов от чрезмерной активации под действием хирургической травмы, что может быть реализовано с помощью *средств периферического антиноцицептивного действия.*

Традиционно для этой цели используют НПВП или ГКС, тормозящие продукцию медиаторов боли и воспаления в тканях, что подробно рассмотрено в главе 4 и принято также в собственной практике. Не менее важной следует признать превентивную периоперационную терапию ингибитором протеолитических ферментов (апротинин или транексам), роль которого многообразна: торможение продукции кининовых пептидов — медиаторов боли, воспаления, оптимизация течения раневого процесса, профилактика послеоперационного панкреатита. Доказана также способность апротинина и транексама уменьшать интра- и послеоперационную кровопотерю за счет ингибирования процесса фибринолиза, что рассматривается как один из способов снижения осложнений и летальности, связанных с трансфузиями аллогенной крови у хирургических пациентов [46, 78]. Некоторые исследователи указывают на более значительный кровесберегающий эффект транексама по сравнению с апротинином, что было установлено и в выполненном нами совместно с Д.Р. Эльдархановым, В.Э. Хороненко и Т.П. Хованской сравнительном рандомизированном исследовании у 60 онкологических больных, перенесших радикальную простатэктомию. Подробные результаты поэтапного анализа пред-, интра- и послеоперационных клинических, гематологических и гемокоагуляционных показателей будут опубликованы.

Средства периферического антиноцицептивного, противовоспалительного и противоотечного действия — НПВП (или ГКС) и ингибитор протеолиза (апротинин или транексамовая кислота) — целесообразно использовать по принципу превентивности, т.е. с опережением операционной травмы и послеоперационной боли для создания определенного уровня защиты периферического звена ноцицептивной нервной системы от чрезмерной травматической стимуляции и для уменьшения избыточного воспаления и отека травмируемых тканей. Для достижения указанных целей системное введение этих препаратов в терапевтиче-

ских дозах должно быть начато до нанесения хирургической травмы, продолжено во время операции и в ранний послеоперационный период. Такая тактика препятствует развитию периферической сенситизации и гипералгезии, позволяет ограничить афферентную ноцицептивную импульсацию к центральным структурам, облегчая защиту последних на этапе интраоперационной анестезии. Для базисной периоперационной аналгезии могут быть использованы также неопиоидные анальгетики с преимущественным центральным механизмом действия — парацетамол или метамизол (с учетом изложенных в главе 4 ограничений и противопоказаний). Однако главную патогенетическую значимость имеют средства периферического действия (НПВП или ГКС) и ингибитор протеолиза (апротинин или транексам). Выбор между ГКС и НПВП целесообразно осуществлять, принимая во внимание особенности их механизма периферического действия и возможные побочные эффекты. Наиболее оправданным представляется превентивное использование в составе премедикации ГКС длительного действия дексаметазона с последующим переходом в непосредственном послеоперационном периоде на НПВП. В этом случае защитное периферическое действие дексаметазона достаточно для всего интраоперационного этапа, а дальнейшее продление терапии не столь целесообразно, учитывая иммуносупрессивные свойства ГКС.

Для послеоперационной базисной неопиоидной терапии положительно себя зарекомендовали разные НПВП, хорошо сочетающиеся и с ингибиторами протеолиза, и с парацетамолом, и с опиоидными анальгетиками, что многие годы используется в собственной практике, а также другими отечественными и зарубежными специалистами и дает хорошие результаты [16, 25, 31, 43, 45, 63, 72, 82].

Оптимальная тактика пред- и послеоперационной превентивной базисной аналгезии представлена в табл. 14.1.

Таблица 14.1

Превентивная плановая периоперационная неопиоидная аналгезия

Средства неопиоидной аналгезии/этапы	
перед операцией	после операции
За 1 ч до операции ГКС дексаметазон 8 мг в/м либо НПВП (один из): Лорноксикам 8 мг в/м, или Кетопрофен 100 мг в/м, или Кеторолак 30 мг в/м	НПВП в течение 5–7 сут Лорноксикам 16 мг/сут в/в; в/м, или Кетопрофен 200 мг/сут в/м, или Кеторолак 90 мг/сут в/м Ингибитор протеаз* (2 сут) Апротинин 30 тыс. КИЕ/сут в/в Дополнительно по показаниям: – парацетамол (1–3 сут)** 3–4 г/сут инфузия; – метамизол 2 г/сут в/м***

* Доза указана в расчете на аprotинин 10 тыс.

** Показан дополнительно к НПВП при наиболее обширных операциях, особенно при отсутствии ЭА, а также вместо НПВП при противопоказаниях к ним; может сочетаться с метамизолом.

*** Может быть назначен вместо НПВП при противопоказаниях к ним.

В целях оптимизации АЗ превентивная базисная неопиоидная аналгезия показана в плановом порядке при всех внутриполостных операциях независимо от используемого метода интраоперационной анестезии и хорошо себя зарекомендовала в собственной практике.

Для интраоперационной АЗ при внутриполостных операциях используются разные методы анестезии.

14.2. Современные средства и методы анестезиологической защиты пациента при внутриполостных хирургических операциях

Можно выделить два главных направления развития и совершенствования АЗ при абдоминальных и торакальных операциях:

- системная анестезия/аналгезия;
- сочетанная (системная и регионарная) анестезия/аналгезия.

Каждое из этих направлений имеет своих сторонников, которые, в свою очередь, разделяются во мнениях о выборе оптимальных компонентов анестезии и аналгезии и тактике их использования на этапах хирургического лечения больного. В результате в клинической практике применяется бесчисленное множество как системных, так и сочетанных методов периперационной анестезии и аналгезии. Многие из этих методов, считавшиеся ранее «эталонными», устарели и не могут быть признаны приемлемыми с позиций последних достижений в исследовании механизмов боли и средств ее подавления. Это особенно важно применительно к обширным внутриполостным оперативным вмешательствам. Многочисленные публикации посвящены сравнительной оценке системных и сочетанных методов АЗ, но их результаты трудно признать убедительными, прежде всего ввиду разнородности методов как системной, так и сочетанной АЗ. В связи с пониманием необходимости мультимодального подхода к оптимизации АЗ расширяются исследования по введению в схему АЗ дополнительных патогенетически обоснованных компонентов. Используемые разными исследователями мультимодальные методы системной и сочетанной анестезии/аналгезии также широко варьируют по составу компонентов, их дозированию, способам введения. В этом калейдоскопе невозможно выделить варианты АЗ, достоверно превосходящие другие по разным критериям, характеризующим качество АЗ и ее безопасность для пациента.

14.2.1. Нейроаксиальные блокады как основа АЗ

Последнее десятилетие характеризуется активным креном в сторону расширения использования нейроаксиальных (прежде всего продленной эпидуральной) блокад в хирургии органов живота и груди. Резонными аргументами в пользу хорошо выполненной блокады являются лучшие

антиноцицептивные и антистрессовые свойства по сравнению с традиционными видами ОА, лучшее качество послеоперационной аналгезии при существенном сокращении потребности в опиоидных анальгетиках и связанных с ними побочных эффектов, более раннее восстановление функций ЖКТ и общей активности пациента. Для получения этих преимуществ в абдоминальной и торакальной хирургии необходимо выполнение эпидуральной анестезии/аналгезии на грудном уровне.

При этом требуется обязательное сочетание ЭА с общей анестезией и системной аналгезией не только для исключения сознания пациента, но и для повышения качества интра- и послеоперационной АЗ, так как известно, что грудная ЭА не охватывает зону иннервации блуждающего и диафрагмального нервов [48, 67, 82], а недостаточная антиноцицептивная блокада может привести к развитию центральной сенситизации, сильного послеоперационного болевого синдрома и его хронизации. Применительно к торакальным операциям надо иметь в виду также возможный нейропатический компонент боли, связанный с повреждением или пересечением межреберных нервов при торакотомии, что может проявиться в дальнейшем постторакотомическим болевым синдромом в результате дегенеративных изменений нерва, образования невром или спонтанного афферентного входа с формированием пластических изменений в ЦНС [82]. При торакальных операциях участие в перцепции боли ноцицептивных афферентов различного типа требует мультимодальных лечебных воздействий — такого мнения придерживается большинство исследователей.

Технологии центральных блокад по мере накопления опыта видоизменяются, что связано с необходимостью уменьшения риска их опасных побочных эффектов, прежде всего гемодинамических (вазоплегия в зоне блока, гипотензия, брадикардия, снижение венозного возврата и сердечного выброса), обусловленных сопутствующей блокадой симпатической иннервации сердца и сосудов под влиянием

местного анестетика. Особенно опасно развитие высокого сенсорного и симпатического блока, риск которого значительно возрастает при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов в связи с наличием возрастных склеротических и дегенеративных изменений структур позвоночника и эпидурального пространства [3, 27, 87].

Гемодинамические эффекты ЭА, обусловленные симпатической блокадой и связанной с ней дилатацией артериально-венозного русла, напрямую зависят от уровня блока. Влияние на гемодинамику минимально при блоке ниже L_3 , не вовлекающем симпатическую нервную систему. Оно наиболее выражено при уровнях блока от Th_5 до L_3 , охватывающих симпатическую иннервацию периферического сосудистого русла и русла внутренних органов, а при блоке Th_{1-4} — также сердца. При этом вне зоны блокады развивается компенсаторная вазоконстрикция. Гипотензия при ЭА примерно в 30% случаев сочетается с брадикардией на фоне преобладания тонуса парасимпатической нервной системы. Естественная реакция на гипотензию в виде тахикардии через стимуляцию барорецепторов отсутствует при блокаде местным анестетиком торакальных сегментов. Брадикардия рассматривается также как протективная реакция, направленная на предотвращение остановки «пустого» сердца на фоне артериальной и венозной вазоплегии и снижения венозного возврата; существует опасность проходящей остановки сердца [88].

Опасность высокого эпидурального блока особенно велика у больных раком пищевода с дисфагией, нутритивной недостаточностью и гиповолемией, что связано с риском развития трудно купируемой гипотензии и осложнений интра- и послеоперационной инфузионной терапии на фоне глубокой симпатической блокады и вазоплегии (отек легких) [54]. В связи с этим указанные исходные расстройства считают ограничением к использованию торакальной ЭА и подчеркивают значимость состояния нутритивного

статуса при выборе метода анестезии (сочетанная или общая).

В рандомизированном контролируемом экспериментальном исследовании на свиньях установлено, что торакальная ЭА устраняет естественную протективную реакцию сердца в условиях острой перегрузки правого желудочка: не происходит увеличение его сократительной функции, причем это связано не с ухудшением коронарного кровотока правого желудочка или системной вазодилатацией, а с прямым отрицательным инотропным эффектом [73]. В результате происходит расстройство системной гемодинамики. При люмбальной ЭА эти гемодинамические эффекты отсутствовали. Авторы считают, что полученные ими результаты заслуживают внимания клиницистов в связи с довольно широким использованием торакальной ЭА у пациентов высокого риска во время и после абдоминальных и кардиоваскулярных вмешательств. С другой стороны, отечественные авторы сообщают, что применение высокой грудной ЭА как компонента анестезиологического пособия при операциях на сердце у больных пожилого возраста уменьшает частоту развития сердечно-легочной недостаточности [14].

В связи с приведенными выше данными экспериментального исследования следует иметь в виду повышенный риск острой правожелудочковой недостаточности в ранний период после пневмонэктомии на фоне высокой грудной эпидуральной блокады даже у пациентов с исходно нормальными кардиореспираторными резервами, если нет условий для проведения мониторинга кардиогемодинамики. Кроме того, в клинической практике сложно оценить состояние волемии и определить оптимальный объем вводимых жидкостей на фоне симпатического блока и тенденции к гипотензии (опасность гиперинфузии).

Та или иная степень депрессии гемодинамики на фоне симпатической блокады при грудной ЭА наблюдается у пациентов любого возраста, причем, по данным рандомизированного исследования японских коллег, при абдо-

минальных операциях на фоне торакальной ЭА в сочетании с общей анестезией севофлураном гипотензия при тракции брыжейки кишечника более выражена, чем при той же ОА в сочетании с фентанилом без ЭА [91].

Обычной тактикой коррекции гипотензии являются внутривенная инфузия и системное введение вазопрессора или холинолитика. Эти мероприятия по устранению ятрогенных сердечно-сосудистых нарушений, особенно активная инфузионная терапия до ликвидации гипотензии путем заполнения увеличившегося объема сосудистого русла, могут иметь многие негативные последствия. Избыток внутрисосудистой жидкости с последующим ее распределением в ткани и органы опасен развитием кардиореспираторных осложнений, нарушением восстановления функций ЖКТ и увеличением общей послеоперационной морбидности [68].

Следует принимать также во внимание, что в условиях грудной симпатической блокады на фоне преобладания тонуса вагальной иннервации возрастает продукция и концентрация в плазме панкреатических полипептидов, что может способствовать развитию панкреатита [88]. В этом аспекте протективное значение может иметь интра- и послеоперационное использование ингибиторов протеолиза — апротинина или транексама.

Несмотря на распространенное мнение о том, что продленная ЭА местным анестетиком снижает неблагоприятные физиологические реакции организма в ответ на хирургическую травму, истинное влияние этого метода на организм во многом противоречиво, так как большинство исследований не содержит доказательств достоверности клинических результатов и необходимых критериев для полноценного контролируемого исследования [80]. Данные метаанализа о снижении смертности, частоты венозных тромбозов, легочной эмболии и пневмоний при периоперационном использовании нейроаксиальных блокад [84] не подтверждаются по результатам более масштабных рандомизируемых контролируемых исследований [77, 83].

Более единодушны авторы сравнительных рандомизированных исследований во мнении о преимуществах ЭА местными анестетиками перед опиоидной (системной или эпидуральной) аналгезией в отношении сокращения сроков разрешения пареза ЖКТ после абдоминальных операций [66]. Применительно к хирургии толстой кишки установлено также сокращение сроков выписки.

С учетом всего изложенного ЭА местными анестетиками наряду с определенными достоинствами имеет многие серьезные ограничения у разных категорий больных. При этом следует отметить, что как преимущества, так и недостатки ЭА определяются эффектами, связанными с симпатической блокадой. Логическим итогом этих положений, получивших подтверждение в практике широкого клинического применения традиционной ЭА, явились исследования по оптимизации тактики ее проведения прежде всего в плане повышения безопасности и предотвращения серьезных гемодинамических эффектов симпатического блока.

Главными направлениями оптимизации ЭА для абдоминальной и торакальной хирургии стали снижение дозы и концентрации раствора местного анестетика, вводимого эпидурально, и сочетание его с мощным опиоидом (обычно фентанилом или суфентанилом), а также с симпатомиметиком эпинефрином (адреналином) или без последнего. Указанная трехкомпонентная ЭА обоснована и впервые предложена G. Niemi и H. Breivik [75]. Идеология этого метода заключается в достижении эффективной анестезии благодаря сочетанному антиноцицептивному действию местного анестетика, опиоида и эпинефрина при нейроаксиальном введении и в нивелировании гипотензии за счет снижения дозы местного анестетика. Предложенный баланс доз всех компонентов при приготовлении раствора для эпидурального введения (ропивакаин 2 мг/мл, фентанил 2 мкг/мл, адреналин 2 мкг/мл) удобен в практической работе. В России эта методика в сочетании с ингаляционной анестезией (севофлуран, изофлуран до 1 МАК) или внутривенной анестезией (пропофол 5–6 мкг/кг/ч, фен-

танил 2 мкг/кг/ч) также имеет своих последователей [1, 7, 9, 10, 12, 18]. В качестве оптимальных уровней пункции эпидурального пространства эти авторы предлагают: для операций на легких — Th_{4-7} , для торакоабдоминальных операций на пищеводе — Th_{6-8} , для операций в верхнем этаже брюшной полости — Th_{8-10} , в нижнем этаже — Th_{11-12} . Национальное руководство по анестезиологии рекомендует использование более низких уровней эпидуральной пункции: для торакальных операций — Th_{6-8} , для операций на пищеводе — Th_{7-9} . Основные выводы сторонников высокой грудной ЭА: эффективная анестезия и послеоперационное обезболивание, быстрая постнаркозная реабилитация, восстановление перистальтики ЖКТ в течение первых 3 сут после абдоминальных и торакоабдоминальных операций на фоне продленной эпидуральной аналгезии. Данные публикации отражают мнение авторов о безусловных преимуществах трехкомпонентной ЭА в сочетании с ингаляционной анестезией севофлураном и последующей продленной ЭА перед всеми другими методами общей, сочетанной анестезии и послеоперационной аналгезии, но без проведения собственных сравнительных рандомизированных исследований, без анализа осложнений, технических и других неудач, случаев вынужденного отказа от использования данного метода, без рекомендаций о выборе другого конкретного метода анестезии и послеоперационной аналгезии в случае невозможности использования трехкомпонентной ЭА.

Другие приверженцы эпидуральных блокад в большой абдоминальной и торакальной хирургии рекомендуют двухкомпонентную тактику эпидурального введения высококонцентрированных растворов местного анестетика (для ропивакаина — 0,75–1%) с опиоидом (фентанил 100 мкг или морфин 3–5 мг) в сочетании с общей анестезией, причем большое значение придают дополнительной системной неопиоидной анальгетической терапии, начинаемой на этапе завершения операции (парацетамол и один из НПВП). В ранний период после операции продолжают

двухкомпонентную ЭА в сочетании с плановой неопиоидной терапией НПВП и парацетамолом, которую в случае недостаточной аналгезии дополняют сильным опиоидом (инъекции или КПА) [22]. Созданные этими авторами протоколы мультимодальной системной и регионарной анестезии/аналгезии также могут иметь своих оппонентов, но они отражают более объективный подход к выбору метода анестезии и при противопоказаниях к нейроаксиальной блокаде рекомендуют другие варианты анестезии (грудная паравертебральная блокада [ГПВБ] в сочетании с ОА или только ОА) и методы послеоперационной аналгезии (ГПВБ в сочетании с плановой системной неопиоидной и опиоидной терапией или плановая системная терапия сильным опиоидом в сочетании с неопиоидными анальгетиками). Данные протоколы содержат также положения по оптимизации хирургической техники при разных операциях в целях уменьшения травмы тканей и других факторов, усиливающих и поддерживающих послеоперационную боль.

Действительно, при решении проблемы влияния качества периоперационной АЗ пациента на исходы хирургического лечения обычно недооценивается роль хирургических факторов: доступы, оперативная техника, степень травмы тканей, продолжительность операций, их осложнения [81]. Мастерство и опыт хирурга вряд ли в меньшей степени влияют на исход операции, чем метод обезболивания, а тогда при рандомизации пациентов на группы для адекватной сравнительной оценки разных методов обезболивания должно соблюдаться и условие единой хирургической бригады, что очень проблематично. Совершенствование хирургических технологий, в частности все более широкое внедрение видеоассистированных вмешательств, помогает значительно уменьшить травму тканей и органов, потребность в средствах анестезии и аналгезии, снизить интенсивность болевого синдрома, ускорить послеоперационную реабилитацию и сроки выписки пациентов из стационара, избежать многих осложнений. Тем не менее

широкий перечень операций, особенно в онкологии и при множественной тяжелой травме, неизбежно сопряжен с массивной открытой травмой и требует использования целого комплекса сильнодействующих средств для защиты организма от травмы и боли.

Представляют интерес результаты сравнительных рандомизированных исследований грудной эпидуральной моноанестезии местными анестетиками — 0,375% ропивакаин 7,5–45 мг/ч или 0,25% бупивакаин 5–25 мг/ч в сочетании с внутривенной (мидазолам, пропофол) или ингаляционной (севофлуран 0,7–1,3 МАК) ОА при абдоминальных и торакоабдоминальных операциях [50]. По данным мультифакторного анализа не установлено достоверных различий между группами с внутривенной или ингаляционной анестезией в дозировках местного анестетика и системно вводимого фентанила, частоте гипотензии и использования вазопрессоров, сроках постнаркозной реабилитации пациентов. Отмечена меньшая частота послеоперационной мышечной дрожи и ПОТР после ЭА с внутривенной анестезией. Авторы считают внутривенную анестезию эффективным и относительно безопасным гипнотическим компонентом для сочетания с торакальной ЭА. Примечательно, что если экстраполировать данные по частоте гипотензии и системного использования симпатомиметиков в этом исследовании на приводимые в работе [7], где при аналогичных операциях применяли трехкомпонентную ЭА, включавшую местный анестетик, фентанил и эпинефрин, то при трехкомпонентной верхнегрудной ЭА потребность в вазопрессоре была даже выше (38 против 33%), а при нижнегрудной ЭА ниже (17–21 против 23%), чем при ЭА моно, т.е. трехкомпонентная ЭА не имеет отчетливых преимуществ перед ЭА одним местным анестетиком в плане оптимизации гемодинамики.

По данным литературы, для ЭА в абдоминальной и торакальной хирургии обычно используют один местный анестетик или чаще его сочетание с липофильным опиои-

дом — фентанилом, суфентанилом, реже с гидрофильным морфином. В рандомизированных исследованиях немецких специалистов получены хорошие результаты использования при больших абдоминальных и урологических вмешательствах сочетанной ингаляционной анестезии севофлураном или десфлураном и торакальной ЭА малыми концентрациями раствора ропивакаина (0,2–0,3%) в сочетании с суфентанилом болюсным или инфузионным способами. При болюсном способе эпидурально вводили ропивакаин 0,3% 10 мл и суфентанил 10 мкг каждые 60 мин или ропивакаин 0,2% 10 мл и суфентанил 5 мкг; в группе плацебо — 10 мл изотонического раствора каждые 60 мин [76]. Установлено достоверное снижение необходимой концентрации ингаляционного анестетика в среднем в 2 раза на фоне указанных вариантов ЭА по сравнению с группой плацебо, однако в группах с ЭА потребность в системном интраоперационном введении норэпинефрина для поддержания АД была в 1,5–2 раза выше. Более целесообразным считают использование 0,2% раствора ропивакаина (менее выражена гипотензия).

Представляет интерес исследование влияния разных режимов послеоперационной инфузионной эпидуральной аналгезии на качество, побочные эффекты и стоимость обезболивания [85]. 120 пациентов, давших свое письменное информированное согласие на проведение исследования и перенесших большие урологические операции в условиях комбинированной общей и эпидуральной анестезии, были разделены на три группы: первая — контроль (без продолжения базисной послеоперационной инфузии), вторая и третья группы — постоянная эпидуральная инфузия раствора, содержащего ропивакаин 0,2% и суфентанил 0,5 мкг/мл, в объеме 5 и 10 мл/ч соответственно. Оценивали качество послеоперационной аналгезии и состояние больных в течение 72 ч. Пациенты всех групп имели возможность сделать себе болюсное введение 5 мл раствора эпидурально (контролируемая пациентом эпидуральная аналгезия). Установлено хорошее качество аналгезии

зии и аналогичные сроки восстановления функции ЖКТ во всех группах при достоверно меньшем (в 2–3 раза) расходе и стоимости средств обезболивания в контрольной группе. Гипотензия имела место в группах 2 и 3 в первые 12 ч после операции. Авторы излагают полученные результаты, не комментируя их, но можно полагать, что заданные режимы продленной эпидуральной инфузии местного анестетика и опиоида в практической работе могут превышать фактически необходимые пациенту.

С учетом всего изложенного важно, что независимо от варианта используемой ЭА побочные гемодинамические эффекты нейроаксиальной блокады всегда требуют специальных лечебно-профилактических мероприятий: во всех случаях — дополнительной внутривенной инфузии плазмозаменителей и примерно у $1/2$ – $1/3$ пациентов — системной медикаментозной поддержки гемодинамики (симпатомиметик, парасимпатолитик). Такая сопроводительная терапия нейроаксиальных блокад сама по себе может быть источником побочных эффектов и осложнений разного рода, особенно у широко распространенного гериатрического контингента пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и получающих постоянную антигипертензивную и урежающую пульс терапию.

Тактика сопроводительной инфузионной и медикаментозной терапии при проведении нейроаксиальных блокад представляет отдельную важную проблему. Обычная тактика состоит в создании «умеренного инфузионного подпора» в начале анестезии (введение 800–1200 мл растворов), а при недостаточной эффективности — использование ваголитика или адреномиметика [7, 11]. Хотя есть сведения, что профилактическая инфузия коллоидов и кристаллоидов до начала блокады менее эффективна, чем инфузия небольшого объема коллоида во время развития блока и применение симпатомиметика; при этом подчеркивается опасность быстрой преинфузии [3].

Помимо достижения основной цели — стабилизации гемодинамики — искусственное увеличение жидкой части

ОЦК неизбежно сопровождается гемодилюцией, что приводит к снижению уровней гематологических и биохимических показателей крови. Это представляется особенно значимым в отношении гемоглобина (носителя кислорода) и белка — главного пластического субстрата организма и основного фактора, определяющего коллоидно-осмотическое давление (КОД) плазмы, так как в процессе операции на фоне кровопотери и ее возмещения эти показатели будут претерпевать дальнейшее снижение. Снижение уровня белков плазмы при больших операциях неизбежно происходит также за счет активации протеолиза и недостаточного их синтеза в условиях травмы [61]. Происходящее при этом снижение КОД имеет следствием уменьшение соотношения коллоидного и гидростатического давления, интерстициальный отек тканей и органов (легких, миокарда, мозга), ухудшение их микроциркуляции, оксигенации и функционального состояния с тенденцией к развитию полиорганной недостаточности той или иной степени [13]. Вклад в развитие этих нежелательных процессов симпатической блокады и инфузионной коррекции ее гемодинамических проявлений может быть весьма существенным. Ведь несмотря на лучшие антистрессовые свойства и качество послеоперационной аналгезии при использовании продленных нейроаксиальных блокад по сравнению с системной анестезией и аналгезией не получено ожидаемого улучшения исходов хирургического лечения и снижения летальности больных, оперированных с их применением. Это констатируют ученые с большим опытом в этой области [69, 81]. В работах этих исследователей подчеркивается ведущая значимость в исходах хирургического лечения больных (помимо метода анестезии/аналгезии) таких факторов, как состояние волегии и гидратации тканей (опасность избытка и недостатка), гипоксемия, иммобилизация, вынужденное голодание, гипотермия, органные дисфункции (ПОТР, послеоперационный илеус и др.). Программы по оптимизации и ускорению послеоперационной реабилитации пациентов (*fast-track surgery*) должны предусматри-

вать целенаправленную профилактику и коррекцию всех этих расстройств. При этом роль метода анестезии обычно оценивают в основном с позиции его антистрессовых свойств, тогда как он может быть и источником серьезных побочных эффектов из числа вышеперечисленных, которые способны осложнить и затянуть реабилитацию больного после операции. Периоперационное ведение больных с использованием нейроаксиальной блокады и соблюдением принципов *fast-track surgery* не гарантирует от осложнений и летальных исходов. В качестве примера можно привести проспективное исследование специалистов Великобритании по оценке результатов данной тактики в хирургии колоректального рака [90]. Из 31 обследованного пациента (средний возраст 66 лет) один умер от инфаркта миокарда на 2-е сут после операции; тяжелые послеоперационные хирургические осложнения имели место у 2 (расхождение раны, сепсис), что потребовало длительной интенсивной терапии и отсроченной выписки из стационара (34–37-е сут после операции).

Материалы конгрессов, публикации последних лет отражают тенденцию к более осторожному использованию нейроаксиальных блокад и переходу на более безопасные периферические блокады разного рода [29], в том числе интраабдоминальные, интраплевральные, интравезикальное, межреберное введение местных анестетиков с положительным эффектом [60, 79].

Наряду с известными побочными эффектами нейроаксиальных блокад, которые в большинстве случаев поддаются коррекции, они могут быть также сопряжены с развитием трудно прогнозируемых осложнений разной степени тяжести, связанных с инвазивностью метода. Чаще всего эти осложнения имеют благоприятный исход, и их учет во многих учреждениях не ведется. Однако редкие случаи тяжелых осложнений (неврологических, геморрагических, инфекционных, гемодинамических, токсических, технических), имевших юридические последствия, послужили основанием для более пристального внимания к этой про-

блеме на фоне широкого использования нейроаксиальных блокад. Например, в США совместными усилиями ассоциаций анестезиологов, регионарной анестезии, акушерской анестезии, педиатрической анестезии и службы надзора в области регионарной анестезии разработаны основные критерии для клинической регистрации осложнений регионарной анестезии и аналгезии (Joint Criteria for Regional Anesthesia and Analgesia Complications for Clinical Registries). Сведения об осложнениях по разработанной системе классификации и кодирования осложнений представляются каждые 3 мес. для создания общей базы данных и их последующего анализа, что важно для объективной оценки степени безопасности разных видов регионарных блокад.

Тяжелые, в том числе смертельные осложнения нейроаксиальных блокад (эпидуральная гематома, абсцесс, менингит, паралич, остановка сердца или дыхания) крайне редки. Их частота по данным зарубежных статистик составляет 1 на 20–800 тыс., в среднем 1 случай на несколько тысяч анестезий [30, 86].

В отечественной литературе таких сведений нет, а основной направленностью публикаций является обоснование преимуществ центральных блокад без учета и анализа их последствий.

Американская ассоциация анестезиологов (ASA) — первая профессиональная организация, которая инициировала анализ исков страховых компаний по фактам анестезиологических осложнений в целях улучшения результатов. Базы данных по искам ведутся в США, Швейцарии, Великобритании, Канаде и некоторых других странах. Частота возбуждения каждого нового иска в этих странах колеблется в пределах 1 на 96–172 тыс. разных анестезий, однако признают, что это неполная информация.

По данным анализа исков страховых компаний, выполненного в Швейцарии за 20 лет [86], их причиной стало 171 анестезиологическое осложнение, 54% которых связаны с регионарной анестезией (преимущественно

с ЭА), 28% — с ОА и 18% — с разными анестезиологическими процедурами. По осложнениям регионарной анестезии ответственность анестезиологов была признана более чем в 50% случаев, связанных с ЭА, и в 40% случаев при СА и периферических блокадах. Применительно к осложнениям ОА этот показатель составил 35%. Объективизация частоты, тяжести осложнений и ответственности анестезиологов за их развитие при использовании разных методов анестезии имеет важное значение для правильной сравнительной оценки всех методов по важнейшему критерию — безопасности для пациента. Авторы проведенного исследования делают вывод, что анализ исков позволяет объективизировать источники высокого медиколегального риска, связанного с повседневной анестезиологической практикой, идентифицировать случаи редких, но потенциально катастрофических осложнений, что может послужить базисом для разработки конкретных стратегий снижения риска осложнений.

В то время как тяжелые осложнения регионарной анестезии встречаются редко, разнообразные побочные эффекты, в том числе с отдаленными последствиями, влияющими на качество жизни пациентов, нередки, что установлено в специальном проспективном исследовании, выполненном у 4096 пациентов, перенесших операции с использованием разных методов регионарной анестезии [65]. Регистрировали побочные эффекты в течение 24 ч после выполнения центральных (ЭА, СА) и периферических блокад. Нежелательные симптомы (боль в спине, дрожь, жажда, головная боль, задержка мочи, головокружение) имели место в 5–15 раз чаще после нейроаксиальных блокад, чем после периферических. Авторы делают вывод о более выраженных побочных проявлениях нейроаксиальных блокад и о необходимости предварительной информации пациентов об относительно частых «малых» побочных симптомах регионарных блокад.

Неудачи при выполнении ЭА могут быть связаны с анатомическими особенностями пациента, технически-

ми погрешностями; их частота по данным разных авторов колеблется от 1 до 13%. В сочетании с известным довольно широким перечнем противопоказаний к ЭА доля пациентов, у которых применение этого метода невозможно, не показано или связано с высоким риском, может достигать 20–30%. В качестве альтернативного метода используют ПВБ. Например, в Великобритании, где продленная ЭА при торакальных операциях многие годы считалась «золотым стандартом», по данным анализа с охватом 36 центров и 187 анестезиологов, установлена тенденция к сокращению использования ЭА и увеличению доли ПВБ, которые считают не менее эффективными, но с лучшим профилем безопасности по сравнению с ЭА [70]. При торакальных операциях открытым доступом ЭА продолжает сохранять популярность у 46% анестезиологов, а ПВБ стали предпочитать 41% специалистов. При видеоассистированных операциях на долю ЭА приходится только 10%. В целях повышения безопасности пациента катетер для ПВБ в большинстве случаев устанавливают хирурги под визуальным контролем. Послеоперационную аналгезию проводят по мультимодальному принципу с использованием парацетамола (93%), НПВП (30–48%), КПА морфином в зависимости от вида блокады.

Таким образом, опыт широкого практического использования нейроаксиальных блокад в торакальной и абдоминальной хирургии в течение последнего десятилетия пока не позволяет с достоверностью судить о соотношении пользы и риска этого метода ввиду недостаточного числа рандомизированных исследований. Можно считать с достоверностью установленными преимущества нейроаксиальных блокад перед другими методами анестезии/аналгезии по антистрессовым свойствам, качеству аналгезии и срокам восстановления функций ЖКТ, но нет убедительных доказательств положительного влияния блокад на общие исходы хирургического лечения больных, послеоперационную морбидность и летальность. Последнее в значительной степени обусловлено последствиями по-

бочных (преимущественно сердечно-сосудистых) эффектов ЭА и степенью адекватности лечебных мероприятий, необходимых для их коррекции. Существенным фактором потенциального риска тяжелых осложнений центральных блокад остается также их инвазивность при отсутствии визуализации анатомических структур (прежде всего нервных и сосудистых) во время «слепой» пункции и катетеризации эпидурального пространства. Видеотехнологии пока не имеют распространения. Что касается инфекционных осложнений, то важная роль в их профилактике принадлежит внедрению одноразовых пластиковых эластомерных микроинфузионных помп, обеспечивающих стерильную герметичную инфузию анестетика в эпидуральное пространство на протяжении 3 сут. Характеристика разных видов осложнений нейроаксиальных блокад подробнее представлена в Национальном руководстве по анестезиологии [47].

Разработка оптимальной тактики регионарных блокад для внутрисполостных операций продолжается. Полностью эффективные и безопасные методы пока не предложены. В этих условиях для повышения безопасности пациента и соблюдения прав специалиста анестезиолога-реаниматолога большое значение имеет наличие разработанных национальным профессиональным объединением анестезиологов-реаниматологов протоколов (стандартов) анестезии и аналгезии для разного вида операций, а также формы информированного индивидуального согласия пациента, содержащей перечень методов анестезии/аналгезии, которые могут быть применены у пациента, и информацию о преимуществах, недостатках и возможных осложнениях каждого из них. Выбор делает пациент и подтверждает его письменно. При соблюдении анестезиологом протокола и выбора пациента в случае развития осложнений специалист свободен от ответственности за действия, соответствующие профессиональному стандарту и выбору пациента.

С учетом определенных рисков нейроаксиальных блокад, а также не всегда возможного их использования при

противопоказаниях или технических неудачах, актуальной проблемой остается развитие и совершенствование альтернативных неинвазивных методов ОА.

В свете накопленного мирового опыта и изложенных современных представлений о многообразных эффектах грудной ЭА, используемой в торакальной и абдоминальной хирургии, можно сделать заключение об отсутствии единого мнения исследователей о соотношении «польза/риск» этого метода антиноцицептивной защиты пациента, неизбежным спутником которой является симпатическая блокада, поэтому разработка эффективных и более безопасных методов анестезии продолжается [52]. Представляется, что описанные выше нежелательные явления, обусловленные симпатической блокадой и мероприятиями по коррекции связанных с ней гемодинамических расстройств, преобладают над положительными или привычно расцениваемыми как положительные. Например, к преимуществам высоких нейроаксиальных блокад принято относить подавление или даже отсутствие гипердинамических реакций системы кровообращения на операционную травму, что происходит в результате искусственно вызываемой симпатической денервации сердца и сосудов с параллельно развивающейся доминирующей активностью вагуса. Трудно предсказуемыми критическими последствиями этого могут стать неэффективная работа сердца, внезапная асистолия, фибрилляция желудочков, числящиеся в реестре критериев осложнений регионарной анестезии и аналгезии, предложенном американскими обществами анестезиологов, детских анестезиологов, регионарной анестезии, акушерской анестезии с системой контроля за регионарной анестезией. Подобные тяжелые осложнения редки, но искусственное подавление активности центрального звена симпатической нервной системы может иметь, по нашему мнению, и разные другие последствия у пациентов на этапах выполнения им обширных внутриполостных вмешательств и последующей реабилитации после них, что подробно было изложено выше. Не

случайно, что несмотря на вдохновляющие ближайшие результаты (более быструю постнаркозную реабилитацию, меньшую потребность в опиоидных анальгетиках и менее выраженный болевой синдром) у перенесших большие операции с использованием нейроаксиальных блокад нет доказательств, указывающих на улучшение у них окончательных исходов оперативных вмешательств, снижение послеоперационных осложнений и летальности по сравнению с оперированными в условиях ОА с последующей системной мультимодальной аналгезией.

Известно, что симпатическая нервная система является главной адаптивно-трофической системой организма, осуществляющей регуляцию функций всех его систем и мобилизацию компенсаторных механизмов разных систем в условиях действия повреждающих факторов. Эти фундаментальные положения обоснованы теорией об адаптационном синдроме и о функциональных системах организма и механизмах их взаимодействия, обеспечивающих саморегуляцию и устойчивость организма к повреждающим воздействиям (Г. Селье, П.К. Анохин, К.В. Судаков). С системных позиций компенсация всегда идет в направлении сохранения функциональными системами способности обеспечивать полезные приспособительные результаты. Однако в условиях искусственного ограничения регулирующей роли симпатической нервной системы естественные компенсаторные механизмы могут нарушаться, а установить предикторы и грань, за которой наступит дисрегуляция, в практической работе вряд ли реально. Использование такого метода АЗ, как грудная ЭА, требует соблюдения мер безопасности прежде всего для сохранения адекватной гемодинамики [17], а также полноценного контроля объема и состава инфузионной корригирующей терапии, распределения жидкости по секторам для предотвращения гипо- и гипervолемии/гидратации, что в условиях симпатического блока и вазоплегии представляет непростую задачу и не всегда доступно, но в большой хирургии имеет важное значение для поддержа-

ния в пределах нормы органного кровотока, всех основных констант организма (гематологических, биохимических, осмотических, оксигенации), поскольку влияет на исход лечения. Популярность нейроаксиальных блокад у многих анестезиологов определяется прежде всего хорошим непосредственным обезболивающим эффектом, быстрым восстановлением пациентов после наркоза и переводом на СД. Анализ и учет дальнейшего течения, послеоперационных осложнений и исходов хирургического лечения больных анестезиологами не проводится (кроме случаев ранних постнаркозных осложнений). Для этого необходим специальный научный анализ, актуальность которого признана профессиональными сообществами стран Европы и США, и такая работа начала проводиться. Например, в отношении травматичных ортопедических операций, таких как тотальное протезирование коленного сустава, есть сведения анализа у более 35 тыс. пациентов о том, что использование ЭА не приводит к меньшей смертности и заболеваемости у перенесших эти операции. В связи с этим ставится вопрос: нужна ли ЭА при протезировании крупных суставов нижних конечностей, тем более что в связи с нередкими побочными эффектами и необходимостью мониторинга в условиях стационара это препятствует реализации концепции *fast-track* и ранней выписке пациентов [51]. Более перспективным считают мультимодальный подход и локальное использование местных анестетиков. Бдительность особенно важна при поддержании продленной эпидуральной блокады у пациентов, перенесших обширные абдоминальные и торакоабдоминальные операции, после перевода их из ОРИТ в профильные отделения в отсутствие непрерывного мониторинга жизненно важных функций и контроля волеии.

Подведение баланса польза/риск нейроаксиальных блокад применительно к торакальной и абдоминальной хирургии продолжается.

Собственное отношение к ЭА при внутриполостных операциях строго взвешенное и дифференцированное. Со-

временная высокоагрессивная онкохирургия направлена на продление жизни больных даже с генерализованным или местно-распространенным раком IV стадии, имеющих выраженные системные расстройства, связанные с осложнениями онкологического процесса (интоксикация, гипотрофия, гиповолемия, метаболические нарушения и другие проявления полиорганной недостаточности), что определяет высокую степень операционно-анестезиологического риска. В этих условиях сопутствующая ЭА симпатическая блокада, особенно высокого уровня, может стать дополнительным усугубляющим фактором риска, осложнить тактику поддержания адекватной гемодинамики, оксигенации органов и тканей, всех гематологических и биохимических констант, а главное — ухудшить естественные компенсаторные механизмы саморегуляции функциональных систем во время и в восстановительном периоде после обширных внутриполостных вмешательств.

В частности, существует опасность, что исключительная стабильность гемодинамических показателей во время многочасовой абдоминальной или торакоабдоминальной операции при монотонном уровне систолического АД 90–100 мм рт. ст. и ЧСС до 60 уд./мин, особенно у пожилых пациентов или любых пациентов с сопутствующей АГ, создает иллюзию благополучия и может иметь последствия в виде отсроченных послеоперационных хирургических осложнений (ухудшение репаративных раневых процессов, присоединение инфекции, несостоятельность швов анастомозов и др.), связанных с перенесенным этапом недостаточной перфузии и оксигенации оперированных органов и тканей во время поддержания высокого эпидурального блока.

Наиболее целесообразными и безопасными представляются эпидуральные блокады с диапазоном уровней пункции и катетеризации Th_8-L_2 : для абдоминальной гастрэктомии с лимфодиссекцией D_2 — это Th_8-Th_9 ; для радикальных операций при колоректальном раке, раке

предстательной железы и мочевого пузыря с пластическим формированием мочевого резервуара — Th₁₀–Th₁₁ [35, 38].

Следует подчеркнуть, что эпидуральная блокада рассматривается нами как один из антиноцицептивных компонентов сочетанной мультимодальной системной и регионарной АЗ, в которой важное место отводится также специальным патогенетически обоснованным компонентам системного действия, тормозящим болевую импульсацию, сенситизацию и гипералгезию на всех уровнях периферической и центральной нервной системы, а также модулирующих местную и системную воспалительную реакцию. К ним относятся неопиоидные средства антиноцицептивного и противовоспалительного действия (один из НПВП или ГКС, а также ингибитор протеолиза апротинин или транексам). Эти специальные компоненты используются по принципу превентивности, т.е. с опережением операционной травмы и послеоперационной боли, создавая определенный базис защиты периферического звена ноцицепции, как указано в табл. 14.1. Одновременно это способствует снижению необходимой дозы местного анестетика благодаря достигнутому превентивному торможению афферентной ноцицептивной импульсации.

Использование такой сочетанной мультимодальной общей и регионарной анестезии и аналгезии позволяет получить стабильную АЗ без гипердинамических реакций кровообращения, гипергликемической и эндокринной стресс-реакции на операционную травму (средние уровни кортизола плазмы при завершении операций и в 1-е сут после на уровне средних значений нормы — 459 ± 87 и 440 ± 98 нмоль/л соответственно), а также без значимой депрессии гемодинамики [38]. При этом снижаются дозы традиционных компонентов как системной, так и эпидуральной анестезии на фоне их взаимодополняющего антиноцицептивного эффекта (табл. 14.2). Важным условием является превентивное использование всех указанных

средств АЗ, предотвращающих связанные с травмой тканевой реакции организма, а не введение их по факту развившихся реакций.

Таблица 14.2

Средние дозы компонентов мультимодальной сочетанной внутривенной и эпидуральной анестезии

Препарат	Этап, доза	
	индукция, мг/кг	поддержание анестезии, мг/кг/ч
Мидазолам	0,1	$0,03 \pm 0,01$
Кетамин	0,7	$0,38 \pm 0,1^*$
Фентанил	0,003	$0,001 \pm 0,00008^*$
Апротинин, КИЕ	20 тыс.	60 тыс. суммарно**
Парацетамол, г	—	1 г в/в в конце операции
N ₂ O, %	—	50–66
Ропивакаин	15–25 мг	$0,3 \pm 0,1$

* $p < 0,05$ достоверное различие с аналогичным показателем при мультимодальной ОА (см. табл. 14.3).

** Доза ингибитора протеаз возрастает при кровопотере более 50% ОЦК до 100 тыс. КИЕ и выше.

ЭА осуществляют по общим принципам на фоне инфузии коллоида (ГЭК) и кристаллоида с использованием одноразовых наборов (Portex) и объективизацией эффекта тест-дозы лидокаина (2% 2 мл). После вводной внутривенной анестезии, интубации трахеи и начала ИВЛ эпидурально вводят начальную дозу ропивакаина 0,5% 15–25 мг. Далее на фоне поддержания ОА проводится эпидуральная инфузия местного анестетика с помощью шприцевой помпы: ропивакаин из расчета 50 мг/10 мл со скоростью 5–10 мл/ч (25–50 мг/ч). Обычная доза ропивакаина при операции длительностью до 3 ч составляет 75 мг. При более длительных операциях дальнейшая инфузия ропивакаина осуществляется со скоростью 25 мг/ч. При тенденции к гипотензии скорость инфузии уменьшают, а при развитии гипотензии и высоком темпе кровопотери

прекращают до устранения депрессии гемодинамики. Перед завершением операции целесообразна внутривенная инфузия парацетамола 1000 мг для оптимизации периода выхода пациента из ОА.

После перевода больного в ОРИТ при отсутствии гипотензии продолжают эпидуральную инфузию ропивакаина 0,2% с помощью шприцевой или одноразовой эластомерной микроинфузионной помпы. Обычные дозы чаще всего составляют 4–8 мл/ч (8–16 мг/ч). Столь умеренные дозы местного анестетика позволяют в большинстве случаев избежать депрессии гемодинамики и использования симпатомиметика (кроме перенесших значительную кровопотерю), а полноценная аналгезия достигается за счет дополнительного использования средств целенаправленного системного действия: 1) тормозящих продукцию и возбуждающее действие медиаторов боли и воспаления на периферические рецепторы (НПВП, ингибитор протеолиза) и рецепторы сегментарного уровня (парацетамол) (см. табл. 14.1); 2) обеспечивающих центральное нисходящее торможение ноцицепции (опиоидный анальгетик по требованию). У физически крепких пациентов без тенденции к гипотензии дозы ропивакаина могут быть увеличены, при этом плановая анальгетическая терапия (НПВП, ингибитор протеолиза, парацетамол) проводится в полном объеме, учитывая ее патогенетическую значимость в модуляции ноцицепции и раневого процесса.

Описанная тактика плановой сочетанной аналгезии в большинстве случаев обеспечивает достаточно комфортный ранний послеоперационный период для пациентов. Боль по ШВО обычно соответствуют 1 баллу (т.е. отсутствует в покое и слабо выражена при движениях, не препятствуя их выполнению). Усиление боли до 2 баллов ШВО (умеренная боль при движениях) служит сигналом к введению опиоида, восстанавливающего способность больного выполнять движения руками, ногами, глубокое дыхание, откашливание без существенных болевых ощущений. На фоне поддержания базисной эпидуральной и неопиоидной

системной аналгезии опиоид средней потенции тримеперидин 20 мг требуется 1–2 раза/сут для удовлетворенности пациента обезболиванием.

В собственной практике в течение многих лет широко используются нейроаксиальные блокады ЭА и СА на нижнегрудном и поясничном уровнях при онкоурологических операциях на органах малого таза и онкоортопедических операциях с хорошими ближайшими результатами (отдаленные результаты не прослежены). В среднем 55% этого контингента пациентов переводятся в профильные отделения через 1–2 ч после окончания операции и наблюдения в палате пробуждения, с продолжением эпидуральной инфузии местного анестетика в установленной дозе с помощью микроинфузионных эластомерных помп под наблюдением лечащих врачей.

Пациенты высокого риска, а также перенесшие длительные операции по поводу рака мочевого пузыря с созданием мочевого резервуара из тонкой кишки или массивную кровопотерю, подлежат мониторингу и интенсивной терапии в ОРИТ не менее 1 сут после операции. При этом уточняется тактика сочетанной аналгезии: выбор безопасной дозы местного анестетика для эпидуральной инфузии, компонентов и доз системных анальгетиков. Последнее особенно важно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени и почек, создающими ограничения или противопоказания к использованию парацетамола и/или НПВП. При невозможности назначения базисной терапии неопиоидными анальгетиками альтернатива заключается в увеличении скорости эпидуральной инфузии местного анестетика и/или повышении доз опиоидного анальгетика. Препятствием к усилению эпидуральной блокады может быть сохраняющаяся гипотензия на фоне незавершившейся компенсации перенесенной кровопотери. При боли ниже 2 баллов ШВО и отсутствии критической гипотензии целесообразно сохранить прежний темп эпидуральной инфузии местного анестетика, провести коррекцию АД путем внутривенной инфузии малых

доз допамина, параллельно осуществляя мероприятия по компенсации последствий кровопотери. При критической гипотензии ЭА прекращают, а обезболивание на фоне базисной терапии неопиоидными анальгетиками проводят опиоидом при боли по ШВО 2 балла и выше. В случаях тяжелой кровопотери выбор делается в пользу наиболее мощного опиоида — морфина (10 мг) или бупренорфина (0,3 мг) — и продленной ИВЛ для обезболивания и улучшения условий стабилизации состояния пациента.

14.2.2. Общая анестезия и системная периоперационная аналгезия

Для ОА и периоперационной аналгезии используются исключительно средства системного действия с разными способами введения в организм: внутривенный, ингаляционный, внутримышечный, подкожный, трансмукозальный, трансдермальный.

Современное состояние проблемы системной анестезии/аналгезии в большой хирургии. Не углубляясь в историю ОА, можно констатировать, что за многие десятилетия эволюции произошли и продолжают происходить изменения во взглядах на выбор оптимальных компонентов системной АЗ. Это обусловлено как результатами практического опыта, так и достижениями современной науки о боли. В большой хирургии давно не применяются любые варианты моноанркоза, неспособные защитить организм от операционной травмы даже при использовании максимальных дозировок. Практически изжили себя пришедшие на смену моноанркозу более прогрессивные и некогда популярные НЛА и атаралгезия. Эти методы предусматривают обязательное использование ингаляции закиси азота с кислородом, так как фентанил в сочетании с нейролептиком (дроперидол) или транквилизатором (диазепам) в рекомендуемых дозах не гарантируют выключение сознания пациента. Главные недостатки НЛА и атаралгезии — плохая управляемость анестезией, длительное последствие за счет остаточного психотропного эффекта, значительных

интраоперационных доз нейролептика (транквилизатора). В монографиях и руководствах того времени отражен большой опыт практического использования и анализ этих методов, которые способны обеспечить удовлетворительный уровень нейровегетативной защиты пациента, но создают проблемы на этапах выведения из анестезии и раннего послеоперационного периода в связи с существенными побочными эффектами больших интраоперационных доз опиоида и психотропного агента. Во времена отсутствия полноценного непрерывного мониторинга жизненно важных функций это явилось главным стимулом для разработки новых методов системной анестезии и аналгезии — более эффективных, безопасных и управляемых. Этот процесс продолжается до настоящего времени, а отдельные компоненты НЛА и атаралгезии в той или иной степени используются в составе новых вариантов АЗ. Главный из них — фентанил (или его производные) — сохраняет ведущую роль как основа системной антиноцицептивной АЗ. Нейролептик дроперидол имеет ограниченную сферу применения в основном как вспомогательное средство для коррекции интраоперационной гипердинамической реакции кровообращения. Транквилизатор диазепам все больше уступает место более мощному и управляемому мидазоламу, но пока продолжает использоваться как психотропный компонент премедикации при разных видах анестезии, а в некоторых случаях и как компонент индукции и поддержания внутривенной анестезии.

Определенный прогресс в развитии методов ОА произошел благодаря созданию и внедрению в практику эффективных и управляемых ингаляционных (изофлуран, севофлуран, десфлуран) и внутривенных общих анестетиков и гипнотиков (пропофол, мидазолам). Используются разные варианты ОА на их основе, что отражено в известной всем специалистам литературе. В абдоминальной и торакальной хирургии ОА принадлежит главная роль, поскольку без нее невозможно проведение эндотрахеаль-

ной (эндобронхиальной) анестезии с тотальной миорелаксацией и ИВЛ, необходимой для выполнения таких операций даже при условии эффективной нейроаксиальной блокады. В то же время, при невозможности проведения нейроаксиальной блокады по тем или иным причинам, любая внутриполостная операция может быть выполнена в условиях общей анестезии/аналгезии, которая продолжает оставаться универсальным методом АЗ.

Очередной этап «моды» на регионарные блокады, связанный с появлением местных анестетиков с улучшенными свойствами (бупивакаин, ропивакаин), несколько затормозил исследования по совершенствованию методов ОА. Приверженцы нейроаксиальных блокад отводят ОА как бы второстепенную, вспомогательную роль, поэтому для ее проведения используют один из упрощенных стандартных вариантов: ингаляционный анестетик (севофлуран или др.) плюс фентанил либо внутривенный анестетик (пропופол) или гипнотик (мидазолам, диазепам) плюс фентанил. В качестве контрольной группы для такой сочетанной анестезии используют те же варианты ОА, но без нейроаксиальной блокады, что некорректно и заведомо сопряжено с более высокой потребностью в опиоидных анальгетиках на интра- и послеоперационном этапах. Нежелательные последствия периоперационного использования больших доз опиоидов (острая толерантность, центральная сенситизация, гипералгезия, известные побочные эффекты) являются веским аргументом в пользу преимуществ нейроаксиальных блокад в сочетании с легкой общей анестезией перед традиционной системной периоперационной АЗ на основе опиоидного анальгетика. Вместе с тем многие не менее серьезные побочные эффекты нейроаксиальных блокад, связанные с ними риски и осложнения, а также нередкие случаи невозможности проведения блокад делают необходимым наличие альтернативного универсального метода анестезии, который может быть использован у любого пациента при любой обширной операции.

Такую альтернативу на данном этапе развития науки представляет только системная анестезия и аналгезия, однако привычные методы анестезии на основе одного из ингаляционных или внутривенных анестетиков в сочетании с мощным опиоидом фентанилом не могут рассматриваться как достаточные для обеспечения адекватной периоперационной АЗ в большой хирургии, хотя эти методы продолжают использоваться до настоящего времени и традиционно привлекаются в качестве контроля для подтверждения более высокой эффективности сочетанной анестезии, включающей дополнительное использование нейроаксиальной блокады. Следует согласиться с мнением о том, что постоянный поиск альтернатив ОА вызван отсутствием понимания механизмов ее действия, но что полная замена ОА на регионарную вряд ли возможна и оправданна [21].

Анализ развития методов периоперационной анестезии и аналгезии за последние 20 лет позволяет выделить следующие основные этапы и тенденции:

- были созданы средства внутривенной и ингаляционной анестезии с улучшенными свойствами (пропофол, мидазолам, изофлуран, севофлуран, десфлуран);
- разработана более совершенная наркозно-дыхательная аппаратура, оборудование и устройства для мониторинга, автоматического дозирования средств анестезии и аналгезии, контроля их эффективности;
- произошло расширение фундаментальных знаний о молекулярно-генетических, рецепторных и нейротрансмиттерных механизмах боли, механизмах действия и взаимодействия разных средств анестезии и аналгезии, но теоретические знания анестезиологов-реаниматологов в этой области остаются недостаточными, что тормозит прогресс системной анестезии и аналгезии и способствует распространению и пропаганде кажущихся более понятными и логичными методов на основе нейроаксиальных блокад;

- на современном этапе, по результатам многочисленных научных исследований, объективизированы основные недостатки тех и других методов в большой хирургии:
 - для сочетанной нейроаксиальной анестезии — это инвазивность, депрессия гемодинамики на фоне сопутствующей симпатической блокады, необходимость дополнительных мероприятий по поддержанию гемодинамики, сложность определения оптимального объема внутривенной инфузии в условиях искусственной вазоплегии и возникающие проблемы с дефицитом или превышением ОЦК;
 - для традиционной системной анестезии и анальгезии — это необходимость использования значительных доз опиоидных анальгетиков во время и после операции и связанные с этим последствия (толерантность к анальгетическому действию опиоидов, их известные нежелательные побочные эффекты), осложняющие поддержание адекватного послеоперационного обезболивания.

Таким образом, все традиционные методы анестезии — как системной, так и сочетанной — сопряжены с определенными недостатками и серьезными побочными эффектами, и основная проблема заключается в том, насколько реально их избежать или свести к минимуму. Применительно к высокой нейроаксиальной блокаде на основе местного анестетика это вряд ли возможно, поскольку основной источник проблем — симпатическая блокада — неизбежно сопутствует ноцицептивной ввиду неселективного блокирующего действия местного анестетика как на сенсорные, моторные, так и на симпатические преганглионарные волокна. Разные методические модификации (снижение концентрации и доз местного анестетика, сочетание его с опиоидом и симпатомиметиком) не избавляют от проблем, связанных с симпатическим блоком.

Возможности повышения эффективности системной АЗ не исчерпаны, пока продолжается уточнение сложных

механизмов ноцицепции и поиск новых мишеней для ее дополнительной блокады.

В современной практике использования системной анестезии и анальгезии продолжают доминировать традиционные варианты общей ингаляционной или внутривенной анестезии на основе анестетиков нового поколения в сочетании с фентанилом или его производными. Клинический опыт и анализ этих методов представлен как в зарубежной, так и в отечественной литературе и известен специалистам. Характеристика разных общих анестетиков с учетом степени их безопасности для организма дана в главе 6.

Частота использования тех или иных средств и методов ОА в разных странах мира значительно варьирует, что связано с многими причинами (экономическими, удобством использования, традициями и др.). Продолжается уточнение истинной значимости общих анестетиков как средств антиноцицептивной защиты, разработка оптимальных и безопасных технологий их использования в составе анестезиологического пособия.

Среди ингаляционных анестетиков севофлуран наиболее популярен в практике и научных исследованиях, в том числе сравнительных с оптимальным представителем внутривенных анестетиков — пропофолом. Подробный анализ преимуществ и недостатков того и другого агентов содержится во многих публикациях [2, 20, 23, 44]. В целом севофлуран и пропофол рассматриваются как наиболее предпочтительные из современных общих анестетиков для поддержания ОА благодаря управляемости эффекта и наилучшему соотношению эффективность/безопасность.

Результаты сравнительной оценки севофлурана и пропофола по данным клинических исследований интерпретировать сложно ввиду многообразия используемых разными авторами методов анестезии, в состав которых входят эти препараты, и отсутствия достаточных для анализа объективных данных. Технологии ингаляционной анестезии севофлураном относительно стандартизированы и в лите-

ратуре представлены в виде: 1) VIMA (*Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia*) — ингаляционной индукции и поддержания анестезии; 2) поддержания ингаляционной анестезии севофлураном после проведения вводной внутривенной анестезии. В то же время для внутривенной анестезии каких-либо установленных правил не существует. Это объясняется отсутствием достаточного внимания к внутривенной анестезии, которое в последние годы было отвлечено волной широко пропагандируемых методов ингаляционной и регионарной анестезии. Публикации, касающиеся использования внутривенной анестезии в большой хирургии, характеризуются преимущественно традиционным подходом к выбору ее компонентов: пропофол–фентанил, но есть сообщения и о других вариантах внутривенной анестезии. Набор компонентов у разных исследователей различный: пропофол–кетамин, мидазолам–кетамин–пропофол–фентанил [24, 26, 44]. Дозы основных компонентов ТВА — пропофола и фентанила — при внутриполостных операциях в этих и других исследованиях широко варьируют: для пропофола от 0,7 до 5–7 мг/кг/ч, для фентанила от 3 до 8 мкг/кг/ч. Это говорит об отсутствии какой бы то ни было стандартизации методов внутривенной ОА, что делает невозможной их сравнительную оценку с относительно стандартизированной тактикой ингаляционной анестезии севофлуран–фентанил.

Наряду с этим очевиден недостаток внимания к внутривенной анестезии, которая представляется многим специалистам более сложной, чем ингаляционная анестезия, в плане выбора компонентов (перечень которых достаточно широк) и их доз. Однако этот перечень включает средства с важными для АЗ свойствами, не присущими никаким средствам ингаляционной и регионарной анестезии.

Среди внутривенных анестетиков и гипнотиков абсолютно признанными и широко применяемыми являются фактически только пропофол и бензодиазепины (мидазолам, диазепам). Бензодиазепины не имеют альтернатив как психотропный компонент премедикации при любых

видах общей, сочетанной и регионарной анестезии, часто используются для обеспечения седации при операциях в условиях регионарных блокад у пациентов с СД. Пропрофол в большой хирургии чаще используют для индукции анестезии и реже для ее поддержания. Недооценивается роль кетамина в малых дозах как средства оптимизации любой ОА, позволяющего снизить дозу фентанила и связанную с ним толерантность и гипералгезию, механизм которых (активация NMDA-рецепторов) раскрыт современной наукой, как и механизм действия кетамина в субанестетических дозах, являющегося антагонистом этих рецепторов и способного предотвращать нежелательные последствия использования больших доз опиоида во время ОА (более подробно см. главу 7). Бензодиазепин, пропופол, фентанил и кетамин могут рассматриваться как патогенетически обоснованный базис для ОА в большой хирургии, хотя в качестве общего анестетика вместо пропопола вполне может быть использован севофлуран, в особенности при каких-либо ограничениях к пропופолу. Как было показано в главе 10, высокая эффективность такой мультимодальной внутривенной анестезии в балансе малых доз всех компонентов наглядно проявляется у некураризированных самостоятельно дышащих пациентов во время выполнения им радикальных неполостных онкологических операций продолжительностью свыше 1 ч. На фоне спокойного сна, адекватного дыхания и стабильных показателей кровообращения пациенты не проявляют двигательных и голосовых реакций и не мешают работе хирургов. Это говорит о результативности мультимодальной системной блокады разных звеньев ноцицепции при операциях на соматических тканях с помощью одних только средств внутривенной анестезии, но внутриполостные операции более травматичны, длительны, требуют тотальной миорелаксации и ИВЛ.

Как правильно подойти к обеспечению оптимальной системной периоперационной АЗ пациента в большой хирургии на современном уровне знаний? Основы этого под-

хода изложены в главе 10. Прежде всего он должен быть мультимодальным, поскольку ни одно из существующих средств анестезии и аналгезии не обладает способностью блокировать все механизмы боли и связанные с ней реакции организма при острой травме тканей.

Перечень основных средств системного действия, которые патогенетически целесообразно использовать для АЗ пациента, представлен в главе 3. Он достаточно широк и включает в себя не только средства анестезиологического профиля, но и агенты разных фармакологических групп, непосредственно не относящиеся к предназначенным для применения в анестезиологии и реаниматологии. Роль этих неанестезиологических препаратов особенно велика в большой хирургии, и некоторые из них могут радикально улучшить качество периоперационной АЗ и результаты хирургического лечения больных при их дополнительном использовании в схеме анестезии и послеоперационного обезболивания. Примером может служить описанный в главе 13 способ полного предотвращения постампутационного ФБС.

Для торакальной и абдоминальной хирургии, связанной с сочетанной травмой богато иннервированных соматических тканей, внутренних органов и оболочек, их ишемизацией и последующей реперфузией, предотвращение или уменьшение последствий вынужденной хирургической агрессии имеет решающее значение в исходе операции. Для этого АЗ должна быть всесторонней, непрерывной и прежде всего безопасной для организма. С этих позиций можно считать достаточно эффективной, но небезопасной анестезию с использованием высокой нейроаксиальной блокады, сопряженной с искусственным изменением условий для нормальной гемодинамики на фоне симпатоплегии в наиболее ответственные для организма периоды оперативного вмешательства и реадаптации после него. В сравнении с сочетанной анестезией традиционные методы ОА на основе ингаляционного или внутривенного анестетика в сочетании с фентанилом менее эффективны, но более безопасны,

поэтому важно найти пути повышения их эффективности, но не в ущерб безопасности. В этом отношении наиболее целесообразным и реальным способом достижения цели представляется введение в схему традиционной анестезии/аналгезии дополнительных фармакологических агентов, восполняющих дефекты традиционной системной АЗ и не оказывающих отрицательного влияния на организм пациента. При этом анестезия становится мультимодальной, но важно, чтобы оптимальный результат (эффективность и безопасность) достигался без повышения общей токсичности анестезии и возможных неблагоприятных взаимодействий ее компонентов, а за счет их аддитивного взаимодействия в сниженных дозах. Эти положения взяты за основу в собственных исследованиях по разработке мультимодальных методов системной анестезии и аналгезии с учетом соматовисцеральных ноцицептивных механизмов в условиях острой операционной травмы, а также сведений литературы о взаимодействии лекарств.

Специального внимания при любой ОА с использованием фентанила в качестве основного антиноцицептивного средства заслуживает этап выхода из анестезии при завершении операции. Чем выше была доза фентанила, тем больше может быть выражена острая опиоидная толерантность и гипералгезия, сочетающаяся с общим возбуждением, мышечной дрожью (ознобом), гипердинамическими реакциями, связанными с прекращением введения опиоида в организм (подробнее см. п. 5.3.1 «Фентанил»). В клинической практике этот нежелательный симптомокомплекс особенно выражен после комбинированной анестезии на основе севофлурана и фентанила.

Выход из состояния севофлурановой моноанестезии также характеризуется обострением болевой чувствительности и возбуждением. Механизм периферической гипералгезии при уменьшении концентрации севофлурана ниже наркотической установлен в эксперименте и связан с активацией РКС и освобождением брадикинина (см. главу 6). Таким образом, завершающий этап широко распростра-

ненной ОА севофлураном и фентанилом характеризуется внезапным прекращением АЗ с развитием гипералгезии сочетанного генеза и дестабилизацией состояния пациента. Постнаркозная гипералгезия еще более внезапно и резко выражена при комбинации севофлурана с опиоидом ультракороткого действия ремифентанилом, что инициировало поиск путей оптимизации ОА и устранения такого серьезного недостатка, как срыв АЗ в конце анестезии, затрудняющий дальнейшее проведение адекватной послеоперационной аналгезии у перенесших большие хирургические вмешательства. Поиск направлен на предотвращение гипералгезии, связанной с особенностями последствия как опиоида, так и общего анестетика.

Результаты экспериментальных исследований позволили установить ведущую роль в развитии острой опиоидной толерантности и гипералгезии активации рецепторов NMDA, а клинические исследования убедительно показали, что антагонист рецепторов NMDA кетамин (минидозы) не только значительно повышает аналгетический эффект фентанила, но и препятствует развитию гипералгезии после внутривенной инфузии фентанила и ремифентанила, что подробно рассмотрено в п. 5.3.1 «Фентанил» и п. 7.1, раздел «Кетамин». *Это делает целесообразным введение кетамина в субанестетических дозах в схему любой ОА на основе фентанила или его аналогов, в том числе анестезии севофлуран–фентанил.*

Что касается постнаркозного гипералгетического эффекта севофлурана, то он, как правило, недооценивается клиницистами и не вычленяется из комплекса других проявлений стадии возбуждения, через которую проходит пациент как в начале развития анестезии, так и при выходе из нее. При современной эндотрахеальной анестезии с этапом внутривенной индукции стадия возбуждения при введении в ингаляционную анестезию не выражена клинически, а ее признаки при выведении из анестезии постепенно получают более полноценную трактовку по мере уточнения механизмов действия ингаляционных анестетиков. В фунда-

ментальных руководствах по анестезиологии прошлых лет содержатся сведения о возможных опасностях стадии возбуждения на этапе выведения из ингаляционной анестезии галотаном и изофлураном, связанных с обострением рефлекторных реакций (ларингоспазм, бронхоспазм, кашель, тошнота, рвота), а также предупреждения о недопустимости пробуждения пациента до полного завершения операции и наложения последнего хирургического шва [71], т.е. и в 1980-е годы имело место понимание беззащитности пациента перед болью сразу после выхода из ингаляционного наркоза. В настоящее время наши знания расширились. Экспериментальные исследования показали, что при выходе из анестезии севофлураном и изофлураном болевая чувствительность не только сразу восстанавливается, но и усиливается. Этот феномен постнаркозной гипералгезии требует к себе внимания и коррекции.

Внутривенному конкуренту севофлурана пропофолу постнаркозная гипералгезия не свойственна.

Пропофол как базовый общий анестетик по своим антиноцицептивным свойствам имеет преимущества перед севофлураном на ответственном этапе выведения пациента из анестезии. Пропофол не только не индуцирует развитие постнаркозной гипералгезии, но и тормозит гипералгезию, связанную с прекращением введения опиоида при завершении операции (см. главу 6). Клинически это выражается в отсутствии свойственного анестезии севофлуран–фентанил обострения боли при выведении пациента из анестезии, но имеет более глубокий смысл: создаются лучшие условия для дальнейшего поддержания послеоперационной аналгезии. Однако при этом защитное антигипералгетическое действие пропофола, как показано выше, ограничено по времени, поэтому, как и при анестезии севофлураном, нужны дополнительные меры по оптимизации АЗ и обеспечению ее непрерывности на этапе выведения пациента из состояния ОА.

Технология мультимодальной превентивной системной анестезии и аналгезии, используемая в собствен-

ной клинической практике при больших внутриполостных операциях, первоначально была разработана на базе внутривенной анестезии, включающей в качестве общего анестетика пропофол [37, 43, 44] и дополнительные компоненты, оптимизирующие периоперационную АЗ, которые еще более необходимы и широко применяются нами также при анестезии на основе севофлурана.

Периоперационная системная АЗ пациента проводится по единой схеме, представленной в табл. 14.1, и включает средства, тормозящие механизмы ноцицепции, на которые не влияют или мало влияют традиционные средства общей и регионарной анестезии. Превентивная системная антиноцицептивная защита начинается на этапе премедикации и включает, помимо обязательных традиционных компонентов — бензодиазепинового транквилизатора и холинолитика атропина, — средство периферического анальгетического и противовоспалительного действия — НПВП (кетопрофен (Кетонал), лорноксикам (Ксефокам) или кеторолак) либо ГКС (дексаметазон), а на этапе индукции анестезии начинается и затем продолжается во время операции внутривенное введение ингибитора протеолиза апротинина или транексама. При этом достигается торможение продукции тканевых медиаторов боли и воспаления — PGE_2 (под действием НПВП или ГКС) и кининовых пептидов (под действием ингибитора протеолиза), и, следовательно, уменьшается активация периферических болевых афферентов в ответ на хирургическую травму (торможение периферического звена ноцицепции). Эта терапия продолжается и после операции по представленной в табл. 14.1 схеме.

Схема интраоперационной мультимодальной внутривенной анестезии приведена в табл. 14.3.

Схема включает кроме базовых компонентов — пропофола и фентанила — другие средства, позволяющие оптимизировать течение анестезии. Мидазолам благодаря известному аддитивному взаимодействию со средствами анестезии и анальгезии позволяет уменьшить дозы последних и их побочные эффекты. Кетамин в субанестетических

дозах используется параллельно с фентанилом для повышения его эффекта, снижения его интраоперационной дозы и предотвращения острой опиоидной толерантности и гипералгезии по окончании анестезии, что обосновано по данным ранее выполненного нами сенсометрического тестирования, а также сведений литературы о механизмах антигиперальгетического действия кетамина (см. п. 5.3.1 «Фентанил» и п. 7.1, раздел «Кетамин») и более чем 20-летним собственным опытом проведения всех без исключения ОА, включающих фентанил, с дополнительным использованием кетамина в субанестетических дозах, что следует из предшествующих глав. Роль ингибитора протеаз апро- тинина описана выше. Закись азота как анальгетический компонент анестезии также вносит свою лепту в антино- цицептивную защиту (см. главу 6), но не рассматривается как обязательный элемент данного варианта анестезии, который может быть реализован и без ингаляции закиси азота. Перед завершением операции начинается внутри- венная инфузия парацетамола (1 г) как дополнительная мера профилактики боли и гипералгезии при выходе па- циента из системной ОА.

Таблица 14.3

Схема мультимодальной ОА

Препарат	Этап, доза	
	индукция, мг/кг	поддержание анестезии, мг/кг/ч
Мидазолам (диазепам)	0,1 (0,18)	0,04 ± 0,01 (0,07)
Пропофол, в/в инфузия	0,5	0,7 ± 0,2
Кетамин	0,7	0,68 ± 0,2*
Фентанил	0,003	0,003 ± 0,00007*
Апротинин, КИЕ	20 тыс.	60 тыс. суммарно**
N ₂ O, %	—	50–66%

* $p < 0,05$ — достоверное отличие показателя от аналогичного при со- четанной анестезии (см. табл. 14.2).

** Доза ингибиторов протеаз возрастает при кровопотере более 50% ОЦК до 100 тыс. КИЕ и выше.

Несмотря на кажущуюся громоздкость мультимодальной внутривенной анестезии (ВА), ее практическая реализация не представляет сложности, а по надежности АЗ, безвредности для пациента за счет сбалансированного использования безопасных доз всех компонентов, дающего оптимальный результат, этот метод фактически не имеет ограничений (кроме установленной индивидуальной непереносимости какого-либо компонента ВА, что практически не встречается).

Для технической оптимизации метода, начиная с этапа вводной анестезии, устанавливается постоянная инфузия пропофола (через инфузомат или капельно). Введение всех остальных компонентов ВА осуществляется болюсно. Поддерживающие дозы составляют для фентанила 0,1–0,05 мг и кетамина 25–12,5 мг каждые 20 мин, мидазолама — в среднем 2,5 мг каждый час. При неосложненном течении операции за 40–60 мин до конца операции прекращают введение мидазолама, за 20 мин — фентанила и кетамина. В целях предотвращения острой опиоидной толерантности, посленаркозной гипералгезии и возбуждения за 20–30 мин до окончания операции внутривенно вводят 50–100 мг трамадола гидрохлорида и проводят в/в инфузию парацетамола 1000 мг. Инфузию пропофола и ингаляцию закиси азота прекращают за 5–10 мин до окончания операции и приступают к пробуждению пациента. При сверхдлительных операциях, осложненных большой кровопотерей, выведение пациента из ОА форсировать нецелесообразно до полной компенсации всех показателей гомеостаза. Для этого в конце операции вместо трамадола применяют более мощный опиоид (бупренорфин 0,3 мг, морфин 10 мг) и сохраняют ИВЛ в течение 2–3 ч с последующей активизацией пациента на фоне плановой мультимодальной аналгезии и интенсивной терапии.

Следует отметить, что совершенствование методов мультимодальной ВА для большой хирургии происходило постепенно. Основой стали работы зарубежных и отечественных авторов 1990-х годов, освещавшие фармакоки-

нетические, фармакодинамические особенности и первый клинический опыт использования мидазолама и пропофола [4, 5, 6]. Важные для клиники фармакокинетические и фармакодинамические характеристики средств ТВА содержатся в монографии Й. Смита, П. Уайта (2006) [49].

Общей чертой всех перечисленных работ того времени является использование двухкомпонентной ВА мидазолам–фентанил или, чаще, пропофол–фентанил (в сочетании с ингаляцией закиси азота и без нее). Дозы, необходимые для поддержания адекватной анестезии при общехирургических операциях среднего объема (лапароскопическая холецистэктомия, грыжесечение), составляли, по данным большинства авторов, для мидазолама в среднем 0,06 мкг/кг/ч, для пропофола 6–7 мкг/кг/ч, для фентанила 6–7 мкг/кг/ч. Исследователи отмечали положительное впечатление от этих видов анестезии, пробуждение пациентов наступало в среднем в течение 20 мин. Сведения о динамике послеоперационной боли и тактике обезболивания при использовании двухкомпонентной ТВА в этих работах отсутствуют, поскольку основное внимание исследователей было направлено на разработку и оценку самой анестезии.

Анестезия пропофол–фентанил в указанных дозах характеризуется тенденцией к гипотензии (АД на 10–20 мм рт. ст. ниже исходного), иногда к урежению ритма сердца. Следует учесть, что эти виды ТВА применялись при вмешательствах умеренной травматичности продолжительностью около 1 ч, а для больших абдоминальных, торакальных и торакоабдоминальных операций, продолжительность которых, особенно в онкологии, может превышать 6–8 ч, потребовались бы чрезмерно высокие общие дозы препаратов (применительно к пропофолу, например, более 10 ампул), что неоправданно экономически и сопряжено с серьезными побочными эффектами (для пропофола — это стойкая гипотензия, брадикардия, для фентанила — продленная депрессия дыхания и сознания, нарушение моторики ЖКТ, постнаркозная рвота).

Исходя из этих недостатков двухкомпонентных методов ТВА и необходимости обеспечения полноценной безопасной системной антиноцицептивной защиты пациента не только во время, но и после больших абдоминальных и торакальных операций, стала понятна актуальность создания единой периоперационной стратегии адекватной системной защиты пациента, охватывающей все этапы. Это и определило тенденцию к расширению перечня антиноцицептивных компонентов анестезии и послеоперационной аналгезии, с целенаправленным выбором наиболее рациональных из них для блокады конкретных механизмов боли.

Такой мультимодальный подход к анестезии и аналгезии в хирургии является результатом прогресса науки о боли, уточнения механизмов развития боли при травме и идентификации мишеней для фармакологической модуляции боли на разных уровнях нервной системы. Это нашло отражение в профессиональном образовательном руководстве по боли, издаваемом IASP [64]. В нем подчеркивается, в частности, значение в создании превентивной послеоперационной аналгезии НПВП, кетамина (с акцентом на различие эффектов его анестетических и анальгетических доз), а также α_2 -агонистов и антиконвульсантов.

Данные литературы свидетельствуют, что какого-либо единообразия в выборе дополнительных компонентов, оптимизирующих действие традиционных средств анестезии и опиоидов, до настоящего времени нет. Чаще всего используют НПВП перед и после операции или парацетамол, причем результаты очень неоднородны — от отрицания существенного вклада этих неопиоидных анальгетиков в послеоперационную аналгезию до убедительных положительных результатов в виде достоверного снижения интенсивности послеоперационной боли и потребности в опиоидном анальгетике. Анализ многочисленных публикаций и собственного опыта позволяет выделить основные факторы, объясняющие противоречия в оценках эффек-

тивности неопиоидных анальгетиков как средств послеоперационного обезболивания в большой хирургии. Они малоэффективны у оперированных в условиях стандартной ингаляционной анестезии (севофлуран–фентанил), характеризующейся обостренным постнаркозным болевым синдромом, и при других видах анестезии, осуществляемых без учета рассмотренных выше принципов превентивности, мультимодальности и непрерывности АЗ. В этих случаях сенситизация и гипералгезия охватывают всю ноцицептивную систему, и неопиоидные анальгетики, тормозящие только один из многочисленных факторов медиации и усиления боли (ПГ), не могут быть эффективны.

В то же время НПВП и парацетамол следует считать полноправными и эффективными компонентами технологии превентивной мультимодальной АЗ пациента, используемой в собственной практике при абдоминальных и торакальных операциях в течение многих лет (см. табл. 14.1). Это отражено в публикациях коллектива [32, 34, 35, 37, 39, 40, 45].

В этих работах показаны преимущества превентивного поэтапного периоперационного применения всех антиноцицептивных средств, включая НПВП и парацетамол. Эффективность последних оценена путем сравнения с контрольными группами, в которых проводилась аналогичная мультимодальная ВА и послеоперационная опиоидная аналгезия, но без использования этих неопиоидных анальгетиков. Исследование разных НПВП (кеторолак, кетопрофен (Кетонал), лорноксикам (Ксефокам)) выполнено в общей сложности у 140 больных, а парацетамола у 102. Контрольную группу составили 30 пациентов, получавших послеоперационную опиоидную монотерапию (тримеперидин или бупренорфин по показаниям). Все неопиоидные анальгетики вводились по превентивному принципу: НПВП в составе премедикации внутримышечно, а парацетамол во время индукции анестезии (внутривенная инфузия 1 г). Во всех исследованных группах использована мультимодальная ВА по вышеописанной схеме. При-

менительно к большим абдоминальным онкологическим операциям получены сопоставимые для всех указанных НПВП и парацетамола результаты. После операций продолжительностью 4–5 ч первые болевые ощущения во всех группах исследования появились через 1–2 ч и имели выраженность от слабых до умеренных (1–2 балла по ШВО). Случаев сильной острой боли не отмечено. При первых признаках боли вводилась следующая доза соответствующего неопиоидного анальгетика (кеторолак 30 мг, кетопрофен 100 мг, лорноксикам 8 мг или парацетамол 1 г). Плановая схема дальнейшего введения препаратов для поддержания базисной неопиоидной анальгезии фиксировалась в листе назначений и истории болезни; суточные дозы в группах составляли: кеторолак — 60–90 мг, кетопрофен (Кетонал) — 200 мг, лорноксикам (Ксефокам) — 16 мг, парацетамол — 4 г. Не допускали превышения рекомендуемых терапевтических доз. Показанием к введению опиоида (тримеперидин 20 мг или бупренорфин 0,3 мг в/м) считали боль 2 балла по ШВО (слабая боль в покое, умеренная при глубоком дыхании и движениях). При такой тактике адекватное обезболивание достигалось во всех группах. Средние оценки боли по ШВО в группах на 2-е сут составили от $0,6 \pm 0,8$ до $1,3 \pm 0,3$ балла при средних дозах бупренорфина от 0,43 до 0,67 мг/сут (в большинстве случаев 2 инъекции по 0,3 мг), без значимой седации и других побочных эффектов опиоида. В контрольной группе средняя доза бупренорфина для поддержания приемлемого уровня анестезии составила 0,87 мг/сут, максимальная 1,2 мг/сут, что было на 30–40% больше ($p < 0,05$), чем в основных группах, и у большинства больных сопровождалась выраженной седацией, затруднявшей их активизацию. Аналогичную потребность в бупренорфине при моноанальгезии (до 1,2 мг/сут) с выраженной седацией и тенденцией к депрессии дыхания отмечают и другие исследователи [19].

Проведенное исследование показало, что плановая базисная неопиоидная терапия НПВП или парацетамолом значительно улучшает качество послеоперационного

обезболивания, снижая интенсивность боли, необходимую дозу опиоидного анальгетика и его побочные эффекты. Пациенты полностью контактны, способны выполнять рекомендации врача, глубоко дышать, откашливаться и в большинстве случаев удовлетворены обезболиванием.

В ходе исследования оценивали также переносимость и безопасность терапии НПВП и парацетамолем, которые изначально назначались пациентам, не имевшим известных потенциальных факторов риска для терапии этими препаратами по данным анамнеза и предоперационного обследования. Клинически не отмечено каких-либо побочных эффектов кетопрофена (Кетонала), лорноксикама (Ксефокама), кеторолака и парацетамола. По данным динамики гематологических, гемокоагуляционных и биохимических показателей не выявлено достоверных изменений под влиянием НПВП, а у получавших терапию парацетамолем не установлено достоверных отклонений от исходных значений показателей билирубина и печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), что говорит в пользу безопасности этих препаратов как компонентов периоперационной терапии при условии соблюдения правил их назначения, допустимых дозировок и при ограничении срока терапии 3–7 днями (для парацетамола это обычно 1–3 дня на этапе лечения в ОРИТ, для НПВП — до 5–7 дней, включая терапию после перевода в отделение). Многотысячный собственный опыт рутинного применения такой взвешенной тактики подтверждает ее целесообразность и безопасность. Ограничением к использованию НПВП у хирургических больных может служить одновременная терапия антикоагулянтами в связи с риском кровотечений. В этом случае препаратом выбора является парацетамол. Следует также отметить, что после обширных абдоминальных и торакальных операций при тенденции к усилению боли на фоне описанной тактики «НПВП–опиоид» или «парацетамол–опиоид» оптимальный результат нередко достигается при дополнительном подключении второго неопиоидного компонента «НПВП–парацетамол–опиоид».

Опыт периоперационного использования НПВП и парацетамола отражен во многих публикациях [8, 25, 28].

В редких случаях (около 0,1% по данным собственного опыта), связанных с высокой индивидуальной болевой реактивностью, исходным предоперационным болевым синдромом, особой травматичностью и обширностью операции или невозможностью использования НПВП и парацетамола интенсивность боли доходит до сильной несмотря на увеличение дозы опиоида, отражая развитие гипералгезии. Это определяет показания к назначению микродоз кетамин (предпочтительно в виде внутривенной инфузии) по схеме, представленной в табл. 14.4, что всегда приводит к облегчению или устранению боли без побочных эффектов.

Клонидин показан для оптимизации периоперационного обезболивания у пациентов с исходным болевым синдромом, зависимостью от наркотиков и алкоголя, так как позволяет нивелировать проявления опиоидной толерантности и зависимости, снизить анальгетическую дозу опиоида, что обосновано в главе 7 и реально проявляется на практике стабилизацией состояния таких пациентов в послеоперационном периоде.

Таблица 14.4

Дополнительные средства послеоперационной аналгезии

Препарат	Способ введения, доза
Кетамин	Болюс 12,5 мг в/м. В/в инфузия (шприцевая помпа) 0,05 мг/кг/ч до достижения аналгезии
Клонидин	0,05–0,1 мг в/м 2–3 раза в сут (с мониторингом АД и ЧСС)

Надобность в таких «экзотических» компонентах послеоперационной системной аналгезии, как кетамин и клонидин, возникает очень редко, но их необходимо иметь в виду в указанных ситуациях, когда типичная схема мультимодальной системной аналгезии, разработанная для

больших внутриполостных операций (неопиоидные анальгетики, ингибитор протеаз, опиоид), недостаточно эффективна. Чем раньше в этих случаях подключается один из этих препаратов, тем быстрее происходит стабилизация анальгезии.

Все дополнительные компоненты поэтапной превентивной периоперационной анестезии и анальгезии (НПВП, парацетамол, ингибитор протеиназ, микродозы кетамина) патогенетически целесообразны при больших хирургических операциях независимо от используемого метода анестезии, включая сочетанную общую и эпидуральную анестезию, поскольку последняя также не гарантирует полную блокаду болевой импульсации на всех уровнях нервной системы. При ингаляционной анестезии тактика превентивной мультимодальной анальгезии особенно актуальна и используется в собственной практике, что оптимизирует течение анестезии и особенно этап выведения из нее, предотвращая боль и возбуждение.

В процессе нашей работы по оптимизации периоперационной системной антиноцицептивной защиты особого внимания требовали наиболее обширные, травматичные и длительные торакоабдоминальные операции при раке пищевода — одномоментная резекция и пластика пищевода трубкой, сформированной из желудка, тонкой или толстой кишки. Эти операции выполняются в рефлексогенных зонах с богатой висцеро-соматической иннервацией, сопровождаются широким вскрытием грудной, брюшной полостей, средостения, обширной травмой нервных структур и прилежащих жизненно важных органов, следствием чего оказывается тяжелый послеоперационный болевой синдром и высокая частота дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Применение продленной грудной эпидуральной блокады сенсорной иннервации в зоне оперативного вмешательства теоретически очень целесообразно, но сопряжено с риском опасных последствий сопутствующего высокой грудной ЭА симпатического блока у данного континген-

та больных, часто имеющих значительную потерю массы тела и гиповолемию. Связанные с этим проблемы подробно рассмотрены выше в этой главе. Поэтому оптимизация мультимодальной системной АЗ применительно к данному виду операций представляет особенно актуальную задачу, для решения которой было проведено специальное исследование с использованием ТТС фентанила и разработан новый «Способ профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома при обширных торакоабдоминальных операциях» [41, 42].

14.3. Способ профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома на основе ТТС фентанила при обширных торакоабдоминальных операциях

При разработке способа исходили из обоснованного выше положения о необходимости мультимодального подхода к обеспечению системной неопиоидной и опиоидной АЗ при больших внутриполостных операциях, основным компонентом которой в послеоперационном периоде является сильный опиоидный анальгетик: в обычной мировой и отечественной практике это морфин, бупренорфин или тримеперидин. Однако введение этих опиоидов (внутримышечные или подкожные инъекции, внутривенная дозированная инфузия, в том числе контролируемая пациентом с помощью специальных устройств) начинается после выхода больного из состояния ОА и восстановления адекватного СД, т.е. на фоне прекращения эффекта фентанила, применявшегося в ходе операции. Проблемы этого этапа, связанные с острой постнаркозной опиоидной толерантностью и гипералгезией, подробно рассмотрены выше и особенно значимы при этих высокотравматичных операциях, когда острота болевого синдрома при выведении больного из ОА может быть высокой, несмотря на

плановую мультимодальную неопиоидную терапию по описанной выше схеме.

Для оптимизации течения этого важного этапа, отражающего внезапное ослабление антиноцицептивной защиты и обострение боли, разработана технология использования ТТС фентанила с учетом его фармакокинетических свойств. Опирались на предшествующий опыт использования ТТС фентанила для лечения сильного ХБС у онкологических больных [33, 34, 36].

Использована ТТС фентанила с высвобождением опиоида со скоростью 50 мкг/ч, действие которой рассчитано на 72 ч. ТТС в виде легкого пластыря, содержащего депо фентанила, апплицируется на чистую обезжиренную кожу пациента с минимальным волосным покровом (внутренняя поверхность бедра или плеча) за 12 ч до начала операции (обычно в 22⁰⁰ накануне операции). Фармакокинетические характеристики трансдермального фентанила таковы, что после аппликации ТТС на кожу концентрация фентанила в плазме крови нарастает постепенно в течение 12–24 ч, достигая оптимальной к концу первых суток (для ТТС 50 мкг/ч в среднем 1,4 мкг/л), а затем, постепенно снижаясь до половины указанного значения к концу 3-х суток, что при лечении хронической боли соответствует сроку замены пластыря на новый для продолжения обезболивания [74]. Учитывая эти фармакокинетические характеристики, рассчитывали на то, что при аппликации ТТС за 12 ч до операции и обычной продолжительности последней не менее 5 ч, к концу операции будет достигнут уровень фентанила в плазме, достаточный для предотвращения постнаркотического синдрома отмены опиоида и для дальнейшего поддержания аналгезии фентанилом еще в течение 2 сут, с дальнейшим плавным снижением концентрации опиоида без нежелательных симптомов.

Следует подчеркнуть, что показанием к реализации способа в хирургии для лечения послеоперационной боли считали только высокотравматичные операции, к каковым относятся торакоабдоминальные вмешательства, в связи

с тем, что при менее травматичных операциях мощность анальгетического эффекта фентанила может превышать необходимую для устранения реально имеющейся у пациента боли, что может привести к центральной депрессии дыхания и сознания после наступления полной аналгезии. Противопоказания к фентанилу не отличаются от относящихся к другим мощным опиоидным анальгетикам. Трансдермальный способ доставки опиоида не должен применяться при кожных заболеваниях или раздражении кожи диффузного характера. Трансдермальная диффузия фентанила может повышаться при фебрильной температуре.

Способ реализован и исследован у 33 больных раком пищевода 40–71 ($56,7 \pm 10,2$) лет (мужчин 27, женщин 6), перенесших торакоабдоминальные операции по поводу рака средней и нижней трети пищевода с расширенной лимфаденэктомией D2. Масса тела больных составила 53–90 ($72,6 \pm 14,8$) кг; категория физического статуса ASA II–III с учетом основного и сопутствующих заболеваний кардиореспираторной системы, в том числе хронической обструктивной болезни легких и компенсированной дыхательной недостаточности I–II степени.

Во всех случаях использована тактика мультимодальной ОА и превентивной послеоперационной аналгезии, описанная в данной главе для больших внутритростных операций, в составе которой ТТС фентанила была основным опиоидным компонентом.

Общая анестезия и операция у больных с апплицированной ТТС проходили в обычном режиме. В связи с различной технической сложностью операций их продолжительность колебалась от 4,5 до 10,5 ч и в среднем составила $5,8 \pm 1,9$ ч. Средняя кровопотеря была равна $1071,8 \pm 894,4$ мл, максимальная достигала 4000 мл и была адекватно возмещена проведением инфузионно-трансфузионной терапии без гемодинамических расстройств и снижения мочеотделения. Общий объем мочи к концу операции составил $446,8 \pm 207,2$ мл, что соответствует $77,03 \pm 15,2$ мл/ч. Осложнений на этапах анестезии не

отмечено, в том числе на торакальном этапе в период однологочной вентиляции. Показатели мониторинга жизненно важных функций, КОС и газообмена периферической крови оставались в пределах физиологических значений. Проводилась мультимодальная ВА (поддерживающие дозы: диазепам $0,068 \pm 0,02$ мг/кг/ч, фентанил $0,002 \pm 0,0002$ мг/кг/ч, кетамин $0,48 \pm 0,15$ мг/кг/ч, аprotинин 60 тыс. КИЕ, N₂O 50–60%). По окончании операции и анестезии сознание больных восстанавливалось спустя 30–50 мин ($41,6 \pm 8$ мин) при отсутствии жалоб на боль, признаков психомоторного возбуждения, мышечной дрожи и гипердинамических сердечно-сосудистых реакций. Активное пробуждение и перевод больных на полное СД не форсировали, используя режимы поддержки. В ОРИТ продолжали наблюдение за всем комплексом клинических, мониторинговых и лабораторных показателей, отделяемым по дренажам; фиксировали время появления и интенсивность первых болевых ощущений. Исходили из того, чтобы боль не превышала 1 балл по ШВО, т.е. пациент способен глубоко дышать и откашливаться без ограничения и дискомфорта, с сохранением нормальных показателей газообмена и SpO₂. При боли более 1 балла эффект трансдермального фентанила дополняли инъекцией 20 мг тримеперидина подкожно (табл. 14.5).

Таблица 14.5

Превентивная мультимодальная послеоперационная аналгезия на основе ТТС фентанила 50 мкг/ч при обширных торакоабдоминальных операциях ($n = 33$)

Препарат	Этапы и дозы		
	1-е сут	2-е сут	3-и сут
ТТС фентанила, мкг/ч	50 →	→	→
Лорноксикам, мг/сут	16	16	16
Парацетамол, г/сут	3	3	3
Апротинин, КИЕ/сут	30 тыс.	30 тыс.	30 тыс.
Дополнительный опиоид (%)	57,6	33,4	27,8
тримеперидин, мг/сут	$40 \pm 15,1$	$33,3 \pm 9,4$	30 ± 10

Анализ показал, что у 14 (42,4%) из 33 больных дополнительный опиоид на фоне трансдермальной фентаниловой и плановой мультимодальной неопиоидной терапии не требовался, так как достигалась адекватная аналгезия. У 19 (57,6%) отмечено появление первых болевых ощущений в 1–2 балла в сроки от 4 до 12 ч после окончания операции. Их сразу устраняли инъекцией тримеперидина. Инъекцию опиоида повторяли по показаниям. Потребность в дополнительном опиоиде уменьшалась, а интенсивность боли продолжала снижаться в последующие 2 сут. Средние суточные оценки по ШВО соответствуют тем значениям, которые характеризуют адекватную аналгезию, сохраняющую необходимую респираторную активность пациента (табл. 14.6).

Таблица 14.6

Основные показатели состояния больных в раннем послеоперационном периоде после обширных торакоабдоминальных операций в условиях мультимодальной аналгезии на основе ТТС фентанила 50 мкг/ч

Показатель	Этап после операции				
	исходный фон	при поступлении в ОРИТ (ИВЛ)	1-е сут	2-е сут	3-и сут
АД _с , мм рт. ст.	124 ± 10,1	134 ± 6,8	120 ± 12,6	118 ± 12,3	119 ± 12,2
АД _д , мм рт. ст.	75,3 ± 4,9	84,3 ± 9,9	73,8 ± 9,5	71,5 ± 7	74,6 ± 8,1
ЧСС, мин ⁻¹	82,6 ± 9,2	80,4 ± 14,5	89,8 ± 9,7	88,6 ± 11,6	88,9 ± 7,6
SpO ₂ , %	95,2 ± 2,1	99,4 ± 1,32	97,4 ± 2,1	96,3 ± 2,7	96,4 ± 1,9
pH	7,41 ± 0,03	7,44 ± 0,02	7,41 ± 0,03	7,41 ± 0,03	7,42 ± 0,03
BE, ммоль/л	1,46 ± 0,07	1,76 ± 1,2	1,63 ± 0,9	1,64 ± 0,59	1,54 ± 0,61
PCO ₂ периф.	38,9 ± 3,4	34,3 ± 2,7	40,5 ± 4,1	39,3 ± 3,9	39,2 ± 2,7
PO ₂ периф.	63,3 ± 12,8	84 ± 18,6	74,5 ± 14,2	73,1 ± 13,4	73 ± 16,2
Седация (балл)	1,13 ± 0,1	2,1 ± 0,2	1,14 ± 0,2	0,84 ± 0,23	0,84 ± 0,23
ШВО (балл)			1,13 ± 1,02	0,83 ± 0,8	0,8 ± 0,54

Примечание. $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

На фоне хорошего качества послеоперационного обезболивания пациенты были спокойны, адекватны, выполняли рекомендуемые движения, дыхательную гимнастику, откашливание. Вне действия внешних раздражителей больные находились в состоянии легкой седации, при обращении к ним легко вступали в контакт и выполняли рекомендуемые действия. В случаях дополнительного введения инъекционного опиоида и улучшения анальгезии наблюдалось преходящее увеличение седации до умеренной (2 балла), из которой больных можно легко вывести, вовлечь в контакт и выполнить дыхательную гимнастику.

Спокойное состояние оперированных больных при отсутствии существенных болевых ощущений в раннем послеоперационном периоде сочеталось со стабильными показателями кровообращения, газообмена, метаболического компонента КОС периферической крови, достоверно не отличавшимися от исходных (см. табл. 14.6, 14.7).

Таблица 14.7

Динамика лабораторных показателей в раннем периоде после обширных торакоабдоминальных операций при мультимодальной анальгезии на основе ТТС фентанила 50 мкг/ч

Показатель и его норма	Этапы после операции			
	исходный фон	1-е сут	2-е сут	3-и сут
Глюкоза (3,3–6,1 ммоль/л)	5,1 ± 0,48	6,6 ± 2,2	5,4 ± 0,9	5,7 ± 1,7
Мочевина (2,5–8,3 ммоль/л)	5,9 ± 4,2	6,8 ± 4,1	5,5 ± 2,3	6,1 ± 4,1
Креатинин (80–115 мкмоль/л)	97,1 ± 14,6	98,4 ± 36,1	93,6 ± 29,6	82,4 ± 17,3
Билирубин (< 20,52 мкмоль/л)	16,1 ± 6,9	17,8 ± 15,6	12,7 ± 9,2	19 ± 3,6
АСТ (< 40 U/L)	19,3 ± 11,4	85,1 ± 16,1*	90,2 ± 13,1*	67,8 ± 11,8*

Показатель и его норма	Этапы после операции			
	исходный фон	1-е сут	2-е сут	3-и сут
АЛТ (<41 U/L)	19 ± 3,6	102,3 ± 15,3*	90,2 ± 17,1*	68,8 ± 14,2*
α-амилаза (28–100 U/L)	63,8 ± 24,4	167,8 ± 139,3*	163,1 ± 146,1*	127,1 ± 106,1*
Гемоглобин (120–160 г/л)	138,2 ± 23,1	102,3 ± 15,3*	109,6 ± 16,1*	109,3 ± 16,5*
Тромбоциты (150–400 × 10 ⁹ /л)	291,06 ± 97,1	244,1 ± 77,8	249,5 ± 108,4	218,1 ± 79,1

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

По истечении 3 сут с момента аппликации ТТС удаляли и продолжали плановую неопиоидную терапию с назначением при необходимости 1–2 доз/сут инъекционного опиоида.

Динамика лабораторных показателей указывает на отсутствие послеоперационной гипергликемии, азотемии, гипербилирубинемии и существенных изменений гематологических показателей при умеренном снижении гемоглобина. Отмечено обычно наблюдающееся при этих операциях преходящее достоверное повышение в 1–2-е сут после операции уровней ферментов печени (АСТ, АЛТ) — $90,2 \pm 13,1$, $90,2 \pm 17,1$ ЕД/л соответственно и α-амилазы $167,8 \pm 139,3$ ЕД/л (вероятно, посттравматического и посттрансфузионного генеза) с дальнейшей тенденцией к нормализации этих показателей с 3-х суток, что позволяет не задерживать больных в ОРИТ (см. табл. 14.7). Перевод в профильное торакоабдоминальное отделение осуществляли на 3–6-е сут ($3,9 \pm 1,7$ сут).

С первых суток после операции больным проводили парентеральное питание и инфузионную терапию, которые продолжали в профильном отделении до постепенного перевода на естественное питание. Преходящие послеоперационные осложнения развились у 9 (27,2%) больных, в том числе респираторные у 3 (9,1%), что значительно

ниже показателей, приводимых в литературе. Отмечены: панкреатит (5 случаев), пневмония (3 случая), вялое заживление раны (1 случай), которые были купированы. Летальных исходов не было. Все больные выписаны из института на 17–45-е сут ($27 \pm 8,1$) после операции в удовлетворительном состоянии.

Проведенное клиническое исследование подтвердило правомерность идеи превентивной базисной трансдермальной фентаниловой аналгезии как способа предотвращения острой посленаркозной опиоидной толерантности и гипералгезии, а также как основы для непрерывного поддержания уровня послеоперационной аналгезии без прорывов сильной боли.

Такой превентивный подход к использованию ТТС фентанила за 12 ч до начала операции для предотвращения постнаркозной фентаниловой толерантности/гипералгезии и обеспечения непрерывной адекватной интра- и послеоперационной АЗ при наиболее травматичных операциях применен впервые. Известные из литературы единичные сведения о периоперационном применении ТТС бупренорфина или фентанила не предусматривают решения главной проблемы — срыва АЗ по окончании ОА в связи с синдромом отмены фентанила [15, 58]. В более позднем исследовании подтверждена эффективность ТТС бупренорфина и фентанила при использовании их в хирургии морбидного ожирения для послеоперационного обезболивания по технологии, аналогичной описанному выше собственному способу профилактики послеоперационного болевого синдрома [55].

Экономическая оценка разработанного способа превентивной периоперационной аналгезии на основе ТТС фентанила показала, что несмотря на относительно высокую стоимость ТТС не происходит удорожание по сравнению с традиционным способом обезболивания инъекциями тримеперидина, для которого при таких операциях требуется не менее 6 ампул по 20 мг/сут.

Стоимость нового способа опиоидного послеоперационного обезболивания в течение первых 3 сут послеоперационного периода сокращается в среднем на 10%: на 14% у больных, которым не требовался дополнительный опиоид и на 6% у пациентов, получавших его.

Применение ТТС пролонгированного действия на основе мощного опиоида фентанила в использованной нами дозе не показано для купирования послеоперационной боли при менее травматичных операциях из-за возможной глубокой центральной депрессии.

Залогом предотвращения возможных осложнений является точное соблюдение инструкции по использованию ТТС фентанила, тщательное наблюдение за больным и непрерывный мониторинг жизненно важных функций.

Профилактика клинически значимой депрессии дыхания достигается благодаря наблюдению за больным, обязательному проведению непрерывного неинвазивного мониторинга SpO_2 , ЧСС, АД, ЭКГ, являющегося неотъемлемым элементом оснащения послеоперационных ОРИТ. При сонливости, тенденции к снижению SpO_2 следует активизировать пациента (глубокое дыхание, движения руками, ногами) и продолжить наблюдение, периодически активизируя пациента.

Таким образом, превентивная аппликация ТТС фентанила 50 мкг/ч за 12 ч до начала торакоабдоминальной операции оптимизирует этап выхода больного из состояния ОА, предотвращает сильную острую боль и другие расстройства, связанные с прекращением внутривенного введения фентанила, благодаря продолжающемуся постепенному поступлению опиоида из ТТС в анальгетической дозе. ТТС непрерывно поддерживает базовую опиоидную аналгезию в течение 3 сут без прорывов боли при минимальной потребности в дополнительном опиоиде, при спокойном, комфортном состоянии оперированного больного на фоне легкой или умеренной седации, адекватного дыхания, газообмена, кровообращения и лабораторных показателей.

Технология проста в техническом исполнении, снижает нагрузку на медперсонал ОРИТ и его ответственность за действия, связанные с медицинским использованием наркотических анальгетиков.

Данная технология расширяет возможности выбора оптимального метода периоперационной АЗ пациента для наиболее обширных торакоабдоминальных операций при раке пищевода, в том числе при ограничениях к использованию ЭА.

Литература

1. *Авдеев С.В., Завьялов А.А., Дубоделов Е.Л. и др.* Влияние продленной эпидуральной аналгезии на течение раннего послеоперационного периода у пациентов при торакальных операциях // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2009. — Т. 3. — № 2. — С. 15–19.
2. *Бунятян А.А., Выжигина М.А.* Ингаляционные анестетики // Анестезиология: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 306–328.
3. *Вееринг Б.* Влияние нейроаксиальной блокады на гемодинамику пациента старческого возраста // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2011. — Т. 5. — № 1. — С. 45–52.
4. Вестник интенсивной терапии. Актуальные вопросы анестезии и седации (приложение к журналу). — 1998.
5. Вестник интенсивной терапии. Диприван (приложение к журналу). — 1995.
6. Вестник интенсивной терапии. Диприван (приложение к журналу). — 1996.
7. *Гаряев Р.В.* Длительная эпидуральная анестезия и артериальная гипотензия // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2011. — Т. 5. — № 1. — С. 25–34.
8. *Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Черниченко Л.Ю., Борзенко А.Г.* Аналгезия после хирургических вмешательств на органах брюшной полости // Анестезиол. и реаниматол. — 2003. — № 5. — С. 59–63.
9. *Горбеев Е.С.* Анестезия при операциях на легких // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2007. — Т. 1. — № 3. — С. 44–50.
10. *Горбеев Е.С.* Принципы анестезии при абдоминальных онкологических операциях // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2009. — Т. 3. — № 2. — С. 32–42.
11. *Горбеев Е.С., Груздев В.Е., Зотов А.В. и др.* Мультиmodalная комбинированная анестезия при травматичных операциях // Общая реаниматология. — 2009. — Т. 5. — № 3. — С. 45–50.
12. *Горбеев Е.С., Шин А.Р., Джабиева А.А., Лабутин Ю.А.* Мультиmodalная анестезия и аналгезия в хирургии поджелудочной железы и печени //

- Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2008. — Т. 2. — № 4. — С. 11–20.
13. *Дементьева И.И.* Клинические аспекты состояния и регуляции кислотно-основного гомеостаза. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002. — С. 45–46.
 14. *Дисамидзе К.Э., Хинчагов Д.Я., Омонов С.Х., Серегин К.О.* Опыт применения высокой грудной эпидуральной анестезии у пожилых больных, оперированных на сердце // Клиническая фармакология кровообращения. — 2010. — № 3. — С. 22–26.
 15. *Еременко А.А., Урбанов А.В., Аветисян М.И.* Применение трансдермальной терапевтической системы бупренорфина «Транстек» для обезбоживания в ранние сроки после кардиохирургических операций // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 5. — С. 40–44.
 16. *Кириенко П.А., Гельфанд Б.Р., Леванович Д.А. и др.* Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезбоживания // Consilium medicum. Приложение. — 2002. — С. 7–12.
 17. *Корячкин В.А., Глущенко В.А.* Принципы безопасности выполнения нейроаксиальных блокад // Проблема безопасности в анестезиологии: Материалы II Междунар. конф. — М., 2007. — С. 54–56.
 18. *Курилова О.А., Выжигина М.А., Титов В.А. и др.* Высокая грудная эпидуральная анальгезия как специальный компонент анестезиологического обеспечения торакальных операций // Анестезиол. и реаниматол. — 2011. — № 2. — С. 10–17.
 19. *Лебедева Р.Н., Никода В.В.* Фармакотерапия острой боли. — М.: АИР-АРТ, 1998.
 20. *Лихванцев В.В., Басов В.Е., Большедворов Р.В., Сунгузов В.А.* Ингаляционная анестезия — взгляд на проблему // Анестезиол. и реаниматол. — 2010. — Т. 3. — С. 57–59.
 21. *Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.Э., Федоров С.В. и др.* Реальные и мнимые проблемы современной общей анестезии // Проблема безопасности в анестезиологии: Материалы II Междунар. конф. — М., 2007. — С. 60–63.
 22. Протоколы послеоперационного обезбоживания: Методические рекомендации / Под ред. Э.В. Недашковского, Э.Э. Антипина, Д.Н. Уварова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2011. — Т. 5. — № 1. — С. 35–44.
 23. *Мизиков В.М., Бунятян А.А.* Севофлуран: свойства, применение, перспективы // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 5. — С. 91–94.
 24. *Неймарк М.И., Давыдов В.В.* Состояние высших психических функций у больных, перенесших анестезию с применением дипривана и кетамина // Общая реаниматология. — 2005. — Т. 1. — № 2. — С. 48–52.
 25. *Никода В.В., Осипова Н.А.* Неопиоидные анальгетики. Гл. 19 // Анестезиология: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 371–383.
 26. *Овезов А.М., Надькина Е.Д., Луговой А.В. и др.* Комбинированный мониторинг состояния центральной и вегетативной нервной системы при тотальной внутривенной анестезии // Пленум Правления ФАР. Геленджик, 2011: Научные тезисы. — С. 118–119.

27. *Овечкин А.М.* Возможности и особенности проведения нейроаксиальной анестезии у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией: Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли / Под ред. А.М. Овечкина, Е.С. Горобца, Е.М. Шифмана. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2009. — С. 96–117.
28. *Овечкин А.М.* Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2009. — Т. 3. — № 2. — С. 5–14.
29. *Овечкин А.М., Горобец Е.С.* Обзор материалов XXVII Ежегодного конгресса Европейского общества регионарной анестезии и лечения острой боли // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2008. — Т. 2. — № 40. — С. 64–70.
30. *Овечкин А.М., Пырегов А.В., Шифман Е.М., Флока С.Е.* Обзор материалов XXIX Конгресса Европейского общества регионарной анестезии (ESRA) // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2010. — Т. 4. — № 4. — С. 33–44.
31. *Овечкин А.М., Свиридов С.В.* Послеоперационная боль и обезбоживание: современное состояние проблемы // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2006. — № 1. — С. 61–74.
32. *Осипова Н.А.* Неопиоидные анальгетики в системе защиты пациента от боли в хирургии // Consillium medicum. Приложение № 2. Хирургия. — 2005. — С. 22–24.
33. *Осипова Н.А., Абузарова Г.Р.* Трансдермальная система фентанила: место в современной терапии болевых синдромов // Боль. — 2004. — Т. 1. — № 2. — С. 38–42.
34. *Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В.* Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли: Клинические рекомендации. — М., 2011. — 71 с.
35. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В., Береснев В.А. и др.* Средства периферического и сегментарного уровней защиты пациента в системе общей анестезии и послеоперационного обезбоживания // Анестезиол. и реаниматол. — 2002. — № 4. — С. 14–19.
36. *Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. и др.* Трансдермальная терапевтическая система фентанила // Новые лекарственные препараты. — 2005. — Вып. 3. — С. 26–37.
37. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Береснев В.А.* Общая анестезия и интенсивная терапия в торакальной онкохирургии // В кн.: Рак легкого / Под ред. А.Х. Трахтенберга, В.И. Чиссова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 229–250.
38. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В., Береснев В.А. и др.* Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациента в хирургии. Проблема выбора // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 4. — С. 12–16.
39. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Донскова Ю.С. и др.* Место парацетамола в мультимодальной послеоперационной анальгезии // Рус. мед. журнал. Хирургия. Урология. — 2006. — Т. 14. — № 28. — С. 2014–2017.
40. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А.* Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной

- боли у онкологических больных // Фарматека. — 2006. — Т. 6. — № 121. — С. 74–78.
41. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Ластухин А.В., Кудрявцев С.Б.* Способ профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома при обширных торакоабдоминальных операциях: Патент на изобретение № 2382646 от 27.02.2010, приоритет от 20.11. 2008.
 42. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Ластухин А.В. и др.* Способ профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома при обширных торакоабдоминальных операциях // Анестезиол. и реаниматол. — 2010. — № 3. — С. 29–33.
 43. *Осипова Н.А., Свиридов С.В.* Обоснование применения ингибиторов простагландино- и кининогенеза в комплексе общей анестезии и послеоперационного обезбоживания // Анестезиол. и реаниматол. — 1992. — № 2. — С. 3–9.
 44. *Осипова Н.А., Хороненко В.Э.* Внутривенные анестетики и гипнотики // Анестезиология: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 329–350.
 45. *Петрова В.В., Осипова Н.А., Береснев В.А., Долгополова Т.В.* Лорноксикам (ксефокам) как средство профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома среди других НПВП // Анестезиол. и реаниматол. — 2005. — № 5. — С. 39–44.
 46. *Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Ярустовский М.Б., Лобачева Г.В. и др.* Диагностика и коррекция тромбгеморрагических осложнений у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде // Анестезиол. и реаниматол. — 2010. — № 5. — С. 56–59.
 47. *Светлов В.А.* Осложнения регионарной анестезии // Анестезиология: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 560–577.
 48. *Светлов В.А., Зайцев А.Ю., Козлов С.П.* Сбалансированная анестезия на основе регионарных блокад: стратегия и тактика // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 4. — С. 4–12.
 49. *Смит Й.Б., Уайт П.* Тотальная внутривенная анестезия: Клиническое руководство. — М.: Бином, 2006. — 176 с.
 50. *Стамов В.И., Пейкарова А.В., Швырева Н.Е.* Тотальная внутривенная анестезия в сочетании с эпидуральной блокадой на нижнегрудном и верхнегрудном уровнях // Материалы Пленума Правления ФАР России. Геленджик, 2011. — С. 146–148.
 51. *Тарккила П.* Эпидуральная аналгезия: нуждаемся ли мы в ней до сих пор после обширных вмешательств на колене и тазобедренном суставе? // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2011. — Т. 5. — № 2. — С. 42–43.
 52. *Тимербаев В.Х., Генов П.Г., Лесник В.Ю.* Проблема обезбоживания в торакальной хирургии и пути решения // Общая реаниматология. — 2011. — Т. 7. — № 5. — С. 46–56.
 53. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Вып. IX / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. — М., 2010. — С. 181–185.
 54. *Швырева Н.Е., Мизиков В.М., Стамов В.И., Пейкарова А.В.* Нутритивный статус, анестезия и ранние послеоперационные осложнения

- у пациентов при радикальных операциях на пищеводе // Анестезиол. и реаниматол. — 2011. — № 3. — С. 69–73.
55. *Эпштейн С.Л., Сторожев В.Ю., Азарова Т.М., Бекузаров Д.К.* Трансдермальные системы Транстек и Дюрогезик как средства послеоперационного обезболивания в радикальной хирургии морбидного ожирения // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2010. — Т. 4. — № 2. — С. 13–24.
56. *Arendt-Nielsen L.* Visceral-somatic interaction: experimental and clinical findings // Pain Practic. Book of Abstracts 3rd World Congress World Institute of Pain. Barselona, Spain, 2004 / Eds. M. Devor, S. Erdine, R. Ruiz-Lopez. — 2004. — P. 33–35.
57. *Aziz Q., Thompson D.G., Ng V.W.K.* Cortical proceeding of human somatic and visceral sensation // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20. — P. 2657–2663.
58. *Barrera E., Fernandez-Galinski S., Ferrer M., Escolano F., Puig M.* Postoperative analgesia induced by transdermal fentanyl in dorsal and lumbar spine arthrodesis // Eur. J. Anaesth. — 2009. — Vol. 13. — № 1. — P. 191.
59. *Berkley K.J.* Pathophysiology of pain and hyperalgesia from pelvic viscera // Pain Practice. Book of Abstracts 3rd World Congress World Institute of Pain. Barselona, Spain, 2004 / Eds. M. Devor, S. Erdine, R. Ruiz-Lopez. — 2004. — P. 62.
60. *Bilgin T.E., Doruk N., Yapici D., Erdem E. et al.* The efficiency of the administration site, volume and concentration of infiltrative bupivacaine on postoperative analgesia // Eur. J. Anaesth. — 2005. — Vol. 22. — № 34. — P. 104.
61. *Buhre W.* Using metabolic monitoring to adjust therapy // Euroanaesthesia 2005. Vienna, Austria. Refresher Course Lectures. — ESA, 2005. — P. 175–178.
62. *Cervero F.* Mechanisms of visceral pain // In: Pain 2002 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Ed. M.A. Giamberardino. — Seattle: IASP Press, 2002. — P. 403–411.
63. Core curriculum for professional education in pain (acute and postoperative pain) / Ed. J.E. Charlton. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 139–146.
64. Core curriculum for professional education in pain / Ed. J.E. Charlton. — 3rd ed. — Seattle: IASP Press, 2006. — 237 p.
65. *Droschl K., Zenz M., Schoel G., Delgado-Arguelles P. et al.* Side effects after regional anesthesia — a prospective survey in 4096 patients // Pain Practice. Book of Abstract 3rd World Congress World Institute of Pain. Barcelona, Spain, 2004 / Eds. M. Devor, S. Erdine, R. Ruiz-Lopez. — P. 94–95.
66. *Jorgensen H., Wetterslev S., Moiniche S.* Epidural local anaesthesia versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — Vol. 29. — P. 52–57.
67. *Karmakar M.K., Ho A.M.H.* Postthoracotomy pain syndrome // Thorac. Surg. Clin. — 2004. — Vol. 14. — P. 345–352.
68. *Kehlet H.* Effect of postoperative pain relief on outcome // In: Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Ed. D.M. Justins. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 277–281.
69. *Kehlet H.* Fast-track surgery — the role of the anesthesiologist and perioperative pain management // Euroanaesthesia. Munich, 2007. — P. 153–160.

70. *Kotemane N.C., Gopinath N., Vajia R.* Analgesic techniques following thoracic surgery: a survey of United Kingdom practice // *Eur. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 27. — № 10. — P. 897–899.
71. *Larsen R.* Anästhesie. Kap. 5. Inhalation Anästhesie. — München; Wien; Baltimore : Urban und Schwarzenberg, 1985. — S. 118–147.
72. *Macario A., Royal M.A.* A literature review of randomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain // *Pain Practice.* — 2011. — Vol. 11. — № 3. — P. 290–296.
73. *Missant C., Rex S., Claus P., Derde S., Wouters P.F.* Thoracic epidural anaesthesia disrupts the protective mechanism of homeometric autoregulation during right ventricular pressure overload by cardiac sympathetic blockade: a randomized controlled animal study // *Eur. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 28. — № 7. — P. 535–543.
74. *Muijsers R.B.R., Wagstaff A.J.* Transdermal Fentanyl — an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control // *Drugs.* — 2001. — Vol. 61. — № 15. — P. 2289–2337.
75. *Niemi G., Breivik H.* Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized double-blinded crossover study with and without epinephrine // *Anesth. Analg.* — 2002. — Vol. 94. — P. 1598–1605.
76. *Panousis P., Rössel T., Litz R., Koch T.* Effect of thoracic epidural anaesthesia on desflurane and sevoflurane requirement during major abdominal surgery // *Eur. J. Anaesth.* — 2005. — Vol. 22. — № 34. — P. 106.
77. *Park Y.W., Thomson J., Lee K.* Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome. A randomized controlled veterans affairs cooperative study // *Ann. Surg.* — 2001. — Vol. 243. — P. 560–571.
78. *Peramo P., Maldonado-Contreras A., Maldonado-Campos E. et al.* Blood transfusion in radical retropubic prostatectomy // *Eur. J. Anaesth.* — 2007. — Vol. 24. — № 39. — P. 69.
79. *Perniola A., Gupta A., Crafoord K., Darvish B. et al.* Intraabdominal local anaesthetics for postoperative pain relief following abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind, dose-finding study // *Eur. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 26. — № 5. — P. 421–429.
80. *Rawal N.* Postoperative analgesia and patient outcome // *Euroanaesthesia.* München, 2007. — P. 157–164.
81. *Rawal N.* Postoperative analgesia and patient outcome // In: *Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus* / Ed. D.M. Justins. — Seattle: IASP Press, 2005. — P. 157–159.
82. *Reuben S.* Persistent postoperative pain: pharmacological treatment strategies in the postoperative setting // In: *Pain 2008 — an Updated Review* / Eds. J. Castro-Lopes, S. Raja, M. Schmelz. — Seattle: IASP Press, 2008. — P. 159–169.
83. *Rigg J., Yamrozik K., Myles P. et al.* Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 1276–1282.
84. *Rodgers A., Walker N., Schug S.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 321. — P. 1493–1496.

85. *Sebastian H., Litz R., Wiessner D., Vincent O. et al.* Patient controlled epidural analgesia for major urologic surgery. Influence of different dosage regimen on quality of analgesia, side effects and economics // *Eur. J. Anaesth.* — 2005. — Vol. 22. — № 34. — P. 109.
86. *Staender S., Schaer H., Clergue F., Gerber H., Pasch T.A.* Swiss anaesthesiology closed claims analysis: report of events in the years 1987–2008 // *Eur. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 28. — № 2. — P. 85–91.
87. *Veering B.T.* Central neural blockade in elderly patients with cardiovascular and pulmonary diseases // *Euroanaesthesia 2007*. München, Germany. Refresher Course Lectures. — ESA, 2007. — P. 77–80.
88. *Veering B.T.* Physiological aspects of central blockade // *Euroanaesthesia 2005*. Vienna, Austria. Refresher Course Lectures. — ESA, 2005. — P. 23–28.
89. *Wilder-Smith O.H.G.* Chronic pancreatitis: clinical manifestations of visceral-somatic interaction // *Pain Practic. Book of Abstracts 3rd World Congress World Institute of Pain*. Barselona, Spain, 2004 / Eds. M. Devor, S. Erdine, R. Ruiz-Lopez. — P. 36.
90. *Williams L., Cowen R., Kitching A., Worthington L.* Fast-track surgery: A prospective efficacy and length of stay in colorectal surgical patients // *Eur. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 25. — № 44. — P. 205.
91. *Yajima S., Kobayashi Y.* Central neuroaxial blockade increased the severity of hypotension due to mesenteric traction during major abdominal surgery // *Euroanaesthesia 2005*. Vienna, Austria. *Eur. J. Anaesth.* — 2005. — Vol. 22. — № 34. — P. 43.

ГЛАВА 15

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ В ХИРУРГИИ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Голова и шея снабжены разветвленным сосудисто-нервным аппаратом, что определяет не только хирургические технические сложности и риски, но и создает разнообразные анестезиологические проблемы, особенно при злокачественных опухолях в этих зонах.

15.1. Иннервация органов и тканей головы и шеи

Иннервация осуществляется 12 парами черепно-мозговых нервов, исходящих из головного мозга и иннервирующих кожу, мышцы и органы головы и шеи, а также часть органов грудной и брюшной полостей.

Почти все черепно-мозговые нервы (кроме глазного и обонятельного) связаны с ядрами, расположенными в стволе мозга и содержат чувствительные, двигательные и вегетативные волокна. Поражение патологическим процессом или повреждение каждого из черепно-мозговых нервов на разных уровнях имеет определенную клиническую симптоматику, описанную в неврологических руководствах. Нарушение функции этих нервов может проявляться локальными расстройствами чувствительности

(гиперестезия, гипестезия, невралгия и др.) и двигательных функций (парезы мышц лица, гортани).

Наиболее известна невралгия тройничного нерва, отличающаяся высокой интенсивностью болевого синдрома, плохо поддающегося терапии традиционными неопиоидными и даже опиоидными анальгетиками и требующая специальных терапевтических подходов, как и другие виды НПБ. Это объясняется тем, что тригеминальный сенсорный комплекс стволовых ядер простирается каудально в виде тригеминального спинального тракта до уровня C_2 дорсального рога спинного мозга, и здесь действуют физиологические процессы, характерные для структур спинного мозга. Раздражение ноцицепторов тригеминальной системы (например, пульпы зубов, оболочек мозга, роговицы и др.) вызывает боль, снижение порогов активации спинальных нейронов, центральную сенситизацию и гипералгезию, поддерживаемую за счет активации NMDA-рецепторов и клеточного сигнального каскада. Этому способствует одновременное снижение нисходящего модулирующего ингибирующего действия ГАМК [24]. Для поражений лицевого нерва более характерен двигательный дефицит (односторонний парез мимических мышц в зоне иннервации), реже — болевой синдром.

Серьезную анестезиологическую проблему может представлять нарушение иннервации гортани, связанное с вовлечением нервов в патологический процесс (опухоль), их травмой или пересечением во время операции. Иннервация гортани представлена как симпатическими нервами, идущими от шейных узлов симпатического ствола, так и парасимпатическими нервами — ветвями блуждающего нерва (верхним гортанным и возвратным гортанным). Поражение последнего патологическим процессом, травма или пересечение сопровождается односторонним парезом (параличом) мышц гортани, повышающим риск расстройств дыхания и кашля, развития аспирации, асфиксии, пневмонии. Слизистая оболочка гортани снабжена чувствительными нервными окончаниями.

15.2. Особенности пациентов с хирургическими заболеваниями органов головы и шеи

Эти заболевания не только создают психологический стресс для пациента (предстоящая операция, косметические дефекты, ухудшение качества жизни), но и сопряжены с определенными специфическими анестезиологическими проблемами, обусловленными рядом факторов.

Изобильная иннервация органов и тканей головы и шеи немедленно реагирует на действие любых повреждающих факторов активацией бесчисленного множества ноцицепторов на фоне каскадной продукции тканевых факторов боли и воспаления — TNF- α , цитокинов, ПГ, брадикинина и др. Клинически это проявляется болью, воспалением и быстро нарастающим отеком, причем последний по степени выраженности значительно превышает посттравматический отек во всех других частях тела.

Более обильная васкуляризация зон лица и шеи способствует быстрому пропотеванию внутрисосудистой жидкости через стенки сосудистой сети в ткани, проницаемость которых нарушается под влиянием вышеназванных тканевых факторов. Чрезмерный послеоперационный отек может приводить к сдавлению и нарушению кровотока в капиллярах, нарушению оксигенации тканей, ухудшению репаративных процессов в них с повышенным риском некротизирования, инфицирования тканей. Поэтому использование в составе анестезиологического пособия и послеоперационной интенсивной терапии средств противовоспалительного и противоотечного действия у данного контингента больных особенно важно для оптимизации течения раневого процесса.

Обильная васкуляризация всех структур головы и шеи создает повышенный риск высокой кровопотери и связанных с ней постгеморрагических и посттрансфузионных нарушений, что влечет за собой дополнительные проблемы,

связанные с их профилактикой, диагностикой и коррекцией [3, 9, 21].

Предоперационный болевой синдром может иметь место при местно-распространенных злокачественных опухолях головы и шеи у больных, поступивших для хирургического лечения. Чаще всего это обычная НБ в очаге поражения, интенсивность которой зависит от масштабов и локализации патологического очага. Назначение обезболивающей терапии — один из первых шагов на этапе предоперационного обследования и подготовки пациента к операции. Устранение предоперационной НБ не представляет сложности. Оно осуществляется путем назначения одного из НПВП (лорноксикам (Ксефокам) по 8 мг утром и вечером, кетопрофен (Кетонал) по 50–100 мг 2–3 раза/сут, кеторолак по 30 мг 2–3 раза/сут) или метамизола до 2 г/сут. Эту терапию должны назначать лечащие врачи. При этом целесообразно руководствоваться клиническими рекомендациями по лечению боли [15]. При недостаточной эффективности этой терапии, т.е. при боли выше слабой, показано дополнительное подключение опиоида трамадола в индивидуальной дозировке: многим больным достаточна одна доза на ночь (50–100 мг), другим может потребоваться круглосуточная терапия трамadolом в разовых дозах 50–100 мг и суточных 150–400 мг. Назначение трамадола как препарата предметно-количественного учета осуществляет анестезиолог, работающий с больными данного профиля, либо специалист по лечению болевых синдромов, который присутствует в основном только в штате крупных онкологических учреждений. Эти специалисты определяют показания и к назначению более мощных опиоидных анальгетиков пациентам с сильным предоперационным болевым синдромом, устранение которого должно быть обязательным условием для дальнейшего обеспечения безболевого послеоперационного периода и профилактики хронизации болевого синдрома. Способ введения анальгетических средств в организм пациента данного профиля избирается индивидуально.

Предпочтительны неинвазивные пути введения, например оральный. Однако прием внутрь, сублингвально, буккально нередко ограничен или даже невозможен у больных с локализацией патологического процесса в ротоглотке, гортаноглотке, шейном отделе пищевода при наличии изъязвлений, дисфагии. В этих случаях анальгетики вводятся парентерально путем инъекций или трансдермально в соответствии с правилами [15].

Собственный опыт использования трансдермальных систем бупренорфина и фентанила при сильном предоперационном болевом синдроме у больных с опухолями головы и шеи указывает на их высокую эффективность: устраняется боль и депрессия, восстанавливается нормальный сон, создается благоприятный фон для проведения ОА. Использование этих мощных опиоидов требует особой осторожности у ослабленных, истощенных пациентов с дисфагией или анорексией на фоне местнораспространенных опухолей ротоглотки, начального отдела пищевода. Наступление аналгезии у уставшего от боли пациента может сопровождаться глубокой депрессией ЦНС, что потребует удаления ТТС, инфузионной детоксикационной терапии и активизации пациента [25].

Компенсация алиментарного и волемического дефицита у подобного контингента больных должна быть первоочередной задачей, без чего нельзя рассчитывать на успех любой терапии и тем более операции. Предоперационная противоболевая терапия с использованием трансдермальных систем (фентанил 25–50 мкг/ч, редко — 75 мкг/ч, бупренорфин 37,5–52,5 мкг/ч) проводится в профильном отделении под наблюдением врачей и среднего медицинского персонала параллельно с обследованием и другой корригирующей терапией, показанной пациенту. Операцию, направленную на удаление источника боли, целесообразно назначать на 3-й день после аппликации последней ТТС, т.е. к концу ее действия, с тем чтобы после операции продолжить мультимодальную аналгезию по системе, описанной ниже. В отличие от описанной в главе 14 тактики

использования ТТС фентанила в торакоабдоминальной хирургии, после операций на органах головы и шеи нет необходимости в поддержании послеоперационного обезболивания столь мощным опиоидом, как фентанил или бупренорфин, ввиду значительно меньшей интенсивности послеоперационной боли соматического генеза по сравнению с висцеральной болью со свойственными ей механизмами висцеро-висцеральных и висцеро-соматических взаимодействий, поддерживающих и усиливающих боль после больших внутриполостных вмешательств.

В редких случаях может формироваться нейропатический болевой синдром, например, по типу тригеминальной невралгии, проявлениями которого, кроме боли, являются разнообразные патологические сенсорные симптомы (зоны онемения, жжения, иррадиирующие «прострелы» боли и др.). Немедленное начало патогенетической терапии такой НПБ — НПВП (лорноксикам (Ксефокам) 16 мг/сут, кетопрофен (Кетонал) 200 мг/сут или другой НПВП), антиконвульсант прегабалин в капсулах (начальная доза 150 мг/сут в 2 приема, при необходимости — до 300 мг/сут) или габапентин (до 1800 мг/сут в 3 приема) — позволяет уменьшить или купировать симптомы нейропатии в течение нескольких дней [14]. При сильной НПБ может потребоваться дополнительное назначение опиоидного анальгетика трамадола (до 400 мг/сут в любой лекарственной форме) или даже более мощного опиоида для полного устранения боли перед операцией.

Угроза асфиксии или кровотечения при распространенных или распадающихся злокачественных опухолях oroфациальной зоны, гортаноглотки создают препятствие для традиционной индукции анестезии, прямой ларингоскопии и интубации трахеи. Независимо от выбора способа поддержания проходимости дыхательных путей (этому посвящена специальная литература) большое значение имеет оптимизация переносимости этого этапа пациентом, с одной стороны, и обеспечение его безопасности — с другой. Чаще всего в таких случаях прибегают к пред-

варительной трахеостомии или видеоэндоскопической назотрахеальной интубации. То и другое вмешательства чрезвычайно рефлексогенны и не должны выполняться у бодрствующего пациента с уже имеющимися нарушениями дыхания во избежание психологического стресса, чувства нехватки воздуха и неприятных ощущений, связанных с манипуляциями.

Оптимальная тактика, используемая в собственной работе, заключается в создании базисной внутривенной аналгоседации индивидуально подобранными микродозами мидазолама (1,25–2,5 мг) и кетамина (12,5–25 мг в/в), устраняющими ситуационный стресс при сохранении контакта с пациентом. Проводится непрерывный контроль адекватности самостоятельного дыхания, проходимости дыхательных путей (исключить западение языка!) и мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, SpO_2 . На этом фоне выполняется местная анестезия дыхательных путей лидокаином (в случае назотрахеальной интубации с помощью фиброскопа) или инфильтрационная местная анестезия в случае плановой трахеостомии. После наступления местной анестезии начинают манипуляции и при необходимости поддерживают системную аналгоседацию теми же микродозами мидазолама (или пропофола по 20 мг) и кетамина, а перед введением эндотрахеальной трубки для подавления рефлексорной кашлевой реакции дополнительно вводят фентанил 0,05–0,1 мг в/в. После этого переходят к проведению эндотрахеальной анестезии с ИВЛ. Такая тактика дает возможность наиболее безопасно и атравматично интубировать дыхательные пути самостоятельно дышащего пациента при невозможности выполнения традиционной вводной анестезии и интубации трахеи с помощью ларингоскопа.

Дисфагия, анорексия и интоксикация у больных с опухолями орофациальной зоны и шейного отдела пищевода III–IV стадий являются причинами нарастающего алиментарного дефицита и гиповолемии, резко повышающих риск осложнений на этапах хирургического лечения.

По данным совместного анализа с отделением хирургии опухолей головы и шеи, такие пациенты составляют 22,5% от всего контингента поступающих для хирургического лечения в высокотехнологичное онкологическое учреждение [18]. Данное исследование показало, что потеря массы тела в этих случаях может достигать 20 кг за 2 мес., что сопровождается резкой астенией, депрессией, анемией, лейкопенией, лимфоцитопенией, тромбоцитопенией, снижением гемопоэза при исследовании пунктата костного мозга, выраженной иммуносупрессией, дефицитом антиоксидантной защиты. Плановое расширенное хирургическое вмешательство у больных в таком состоянии недопустимо ввиду отсутствия необходимых резервов организма на фоне декомпенсации обменных процессов и иммунитета. Немедленное начало мероприятий по обеспечению предоперационной энтеральной, при необходимости и парентеральной нутритивной поддержки, выбор способа энтеральной доставки питания (сиппинг, назогастральный зонд, пункционная эндоскопическая гастростомия) дает возможность даже у таких тяжелых пациентов в течение 10–14 дней прекратить потерю массы тела и в отдельных случаях увеличить ее на 2–8 кг, улучшить общее физическое состояние, гематологические и биохимические показатели и выполнить обширную операцию с дальнейшим продолжением энтерального зондового питания с первых суток после операции.

Внедрение энтерального питания изо- и гиперкалорическими смесями в рутинную практику отделений хирургии опухолей головы и шеи позволяет значительно снизить операционно-анестезиологический риск, улучшить ближайшие результаты хирургического лечения больных (по сравнению с периодом до его использования), снизить частоту послеоперационных осложнений на 66% [18, 19].

Оптимизация белково-энергетического статуса больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи — необходимое условие для принятия решения

о выполнении обширной операции, нередко в сочетании с интраоперационной ЛТ и одномоментной реконструкцией методом микрохирургической аутотрансплантации тканей [6, 22]. Для успеха таких многочасовых высокоинвазивных операций с радиационным противоопухолевым воздействием организм должен располагать достаточным энергетическим и пластическим потенциалом для осуществления репаративных процессов. Поэтому состояние нутритивного статуса следует рассматривать как один из главных факторов, определяющих риск хирургического и комбинированного лечения подобных пациентов [16]. Высокую значимость сбалансированного искусственного питания в обеспечении энергетических и пластических потребностей организма при больших краниофациальных и других операциях на голове и шее подчеркивают и другие авторы [3, 12].

15.3. Мультимодальная превентивная анестезия и периоперационная аналгезия

Принципы превентивности и мультимодальности анестезии и аналгезии приобретают специальную значимость в хирургии органов головы и шеи, учитывая изложенные выше особенности иннервации и кровоснабжения этих зон.

Исходные факторы определяют специфику и степень сложности анестезиологического пособия и интенсивной терапии у этого контингента больных:

- локализация и масштабы патологического процесса;
- выраженность МВР в зоне поражения;
- возможное вовлечение в опухолевый или воспалительный процесс важных анатомических структур (дыхательные пути, ротоглотка, шейный отдел пищевода, магистральные сосуды шеи, крупные нервы головы и шеи);

- площадь раневого дефекта после удаления патологического очага и способ хирургической пластики (местными тканями, перемещенными тканями с естественным кровоснабжением или реваскуляризованными аутоклетками пациента с использованием микрохирургической техники).

От этих особенностей зависит сложность и продолжительность операции и анестезиологического пособия, объем кровопотери, вероятность послеоперационных осложнений, характер интенсивной терапии.

Наличие исходной МВР при хирургических заболеваниях в области головы и шеи является неблагоприятным фактором, который может влиять на исходы операции — нарушать репаративные процессы, ухудшать косметический результат. Интересна объективизация степени выраженности МВР и поиск доступных критериев для ее клинической оценки. В этом аспекте заболевания органов и тканей головы и шеи, допускающие визуальный контроль динамики МВР, представляют собой наиболее подходящий объект для исследования и сопоставления клинической картины МВР с лабораторными критериями, отражающими развитие ССВО организма, т.е. накопление в крови избытка разных факторов, участвующих не только в запуске МВР (цитокины, $\text{TNF-}\alpha$), но и в формировании и регуляции ССВО (биогенные амины, продукты активации системы гемостаза, свободные радикалы, продукты клеточного распада) [1, 10, 20].

Физиологическая роль белков острой фазы состоит в связывании широкого круга токсинов, микроорганизмов, частиц поврежденных тканей, т.е. направлена на удаление повреждающего фактора. С-реактивный белок (СРБ) относится к высокоактивным представителям этой защитной системы организма. В норме его содержание в крови составляет 0–5 мг/л. Его концентрация повышается в течение 6–8 ч после начала острого заболевания или травмы тканей. Степень повышения зависит от выраженности ССВО и особенно велика при бактериальной инфекции

(до 1000 мг/л). СРБ возрастает и после хирургических операций, но при нормальном течении постепенно снижается [23]. СРБ может рассматриваться как объективный критерий оценки острых повреждений и воспалительных заболеваний и использоваться в качестве быстро реагирующего маркера ССВО.

При наличии клинически выраженной МВР важно знать, насколько она значима в плане возможного развития ССВО, связанного с риском органных дисфункций и разных послеоперационных осложнений. Определение большинства маркеров МВР и ССВО в клинических условиях представляет сложную задачу и не всегда доступно. Для динамической оценки степени ССВО наиболее приемлемым критерием представляется СРБ. Исследование динамики этого маркера на этапах хирургического лечения проведено у 35 пациентов 53 ± 12 лет с опухолями головы и шеи в совместном исследовании с Т.В. Долгополовой и Т.П. Хованской. Определение содержания СРБ в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «ILAB-640».

Заборы крови для определения СРБ проводили на этапах: первый (исходный) — перед началом анестезии и операции; второй — 1-е сут п/о; третий — 5-е сут п/о; четвертый — 10-е сут п/о. Регистрировали продолжительность операций, объем кровопотери, послеоперационные осложнения, сроки выписки больных из стационара.

Установлено, что 23 из 35 больных со злокачественными опухолями II–III стадии не имели клинических признаков исходного местного воспаления тканей в зоне опухолевого поражения (подгруппа 1). Уровни СРБ у них составляли от 1 до 10 ($4,5 \pm 3$) мг/л и у большинства (20/23) колебались от 1 до 5 мг/л, т.е. находились в пределах нормы. Средняя продолжительность операций (орбитофациальная резекция, глоссэктомия, резекция нижней челюсти с лимфаденэктомией, тиреоидэктомия с шейной лимфаденэктомией и др.) в этой группе составила $2,2 \pm 0,9$ ч, кровопотеря 902 ± 644 мл (максимальная

2200 мл, минимальная 100 мл). Всем больным проводилась антибактериальная профилактика. Послеоперационный период протекал без осложнений у 22 из 23 пациентов при динамике средних уровней СРБ, достоверно превысивших исходный уровень на 2-м и 3-м этапах исследования: соответственно 28,6 и 29,0 мг/л ($p < 0,05$), с дальнейшей тенденцией к снижению на 4-м этапе (15,3 мг/л), т.е. к 10-м сут после операции. Эти больные выписаны домой на 5–11-е сут в удовлетворительном состоянии. У одной пациентки подгруппы 1 после расширенной операции по удалению рецидивной опухоли нижней губы с резекцией нижней челюсти, шейной лимфаденэктомией, трахеостомией, интраоперационной фотодинамической противоопухолевой терапией (продолжительность 3,9 ч, кровопотеря 1700 мл) отмечено воспаление тканей операционной раны с формированием слюнного свища. Характерна динамика СРБ у этой пациентки: исходный — 7 мг/л; 1-е сут п/о 20 мг/л; 5-е сут п/о — 75 мг/л (усиlena антибактериальная терапия), 10-е сут — 54 мг/л. Пациентка выписана из стационара на 18-е сут п/о на фоне стихания воспалительных явлений. В данном случае у пациентки без исходных признаков МВР, но с рецидивной опухолью, при незначительно повышенном исходном СРБ обширная операция в сочетании с дополнительным агрессивным противоопухолевым фотодинамическим воздействием на рану осложнилась чрезмерной послеоперационной МВР и свищом на фоне резкого повышения СРБ (в 10 раз по сравнению с исходным).

Таким образом, неосложненный послеоперационный период сочетался с умеренным увеличением содержания СРБ в крови, которое можно расценивать как проявление адекватной адаптивной реакции организма на повреждение тканей, причем у 9 из 22 человек снижение уровня СРБ отмечалось уже с 5-х суток, а у остальных — к 10-м сут после операции. Местное воспалительное осложнение со свищом ассоциировалось с резким повышением СРБ к 5-м сут п/о, что потребовало усиления антибакте-

риальной терапии и местных санационных мероприятий с положительным эффектом.

Другая подгруппа обследованных пациентов ($n = 12$) характеризовалась выраженной исходной МВР на фоне рака III–IV стадии (щитовидной железы с распространением на трахею и пищевод; гортани; корня языка или дна полости рта с метастазами в лимфоузлы шеи) с явлениями интоксикации, распада опухоли и угрозой кровотечения, что создавало витальные показания к операции. У всех этих пациентов без исключения установлены высокие исходные уровни СРБ: от 27 до 85 (59 ± 20) мг/л. Операции носили расширенный характер средней продолжительностью $4,5 \pm 1,8$ ч (максимально 7,2 ч); кровопотеря составила 1311 ± 650 мл (максимально 2400 мл). Осложнений анестезии и операции не отмечено, кровопотеря адекватно компенсирована. Все больные получали современную комплексную антибактериальную терапию.

В этой подгруппе клинические исходы были полностью благоприятными только у 2 из 12 больных, и они выписаны на 7–10-е сут после операции на фоне прогрессирующего снижения исходно высоких уровней СРБ к 5–10-м сут (с 73 до 40 мг/л и с 85 до 30 мг/л) после ликвидации очага МВР. У 10 больных развились разные воспалительные послеоперационные осложнения, повлиявшие на качество их жизни (некроз перемещенных на раневой дефект тканей на сосудистой ножке, несостоятельность швов, некроз кожи, слюнной свищ, гнойный трахеобронхит после циркулярной резекции ротоглотки, шейного отдела пищевода, ларингэктомии по витальным показаниям). Это сочеталось с сохранением или даже нарастанием исходно высоких уровней СРБ (средний показатель к 10-м сут — 66 ± 13 мг/л). Тем не менее проведение комплексной системной антибактериальной, детоксикационной, антиоксидантной, инфузионной терапии и нутритивной поддержки позволило сохранить жизнь, улучшить общее состояние больных и выписать всех из стационара на 11–26-е сут

после операции, но с указанными выше анатомическими и функциональными дефектами.

Эта серия предварительных исследований, выполненных у хирургических больных с патологическим процессом визуальной локализации, позволяет сделать важные выводы:

- при отсутствии клинических проявлений исходной МВР содержание в крови маркера воспаления СРБ находится в пределах 1–5,5 мг/л, в редких случаях достигает 10 мг/л; после удаления опухолевого очага нетяжелые послеоперационные местные воспалительные осложнения редки и существенно не влияют на сроки выписки из стационара (средний п/о койко-день — 9,6);
- наличие клинически выраженной исходной МВР у больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи сочетается с исходно повышенным уровнем СРБ разной степени (27–85 мг/л); после обширных операций у большинства больных СРБ продолжает нарастать, что ассоциируется с развитием у них значимых послеоперационных осложнений (некроз тканей, несостоятельность швов, пневмония), приводящих к анатомическим и функциональным дефектам и увеличению послеоперационного койко-дня (17,7) без летальных исходов на фоне комплексной терапии.

Проведенное исследование указывает на высокую информативность динамики СРБ как маркера острой фазы воспаления, его диагностическую и прогностическую значимость.

Анестезиологическое пособие при стандартных операциях по поводу доброкачественных заболеваний и злокачественных опухолей щитовидной железы, гортани, языка, не вовлекающих соседние органы, сосуды и нервы (резекция щитовидной железы, тиреоидэктомия, ларингэктомия с шейной лимфодиссекцией и др.) не представляет проблем и осуществляется на основе изложенных в преды-

дущих главах принципов мультимодальности и превентивного (начиная с этапа премедикации) использования кроме традиционных средств ОА и опиоидной аналгезии дополнительных компонентов, тормозящих процессы воспаления, отека и боли. Как было показано выше, эти процессы наиболее выражены в зонах головы и шеи при любых повреждениях, в том числе при хирургической травме. Роль противовоспалительных и противоотечных средств при операциях на органах и тканях головы и шеи особенно велика. Их применение целесообразно независимо от объема и травматичности операции и должно предшествовать началу хирургических манипуляций для ограничения каскадной продукции провоспалительных медиаторов.

Премедикация независимо от объема предстоящей операции включает традиционные компоненты — бензодиазепиновый транквилизатор (предпочтительно мидазолам 0,07–0,1 мг/кг) в сочетании с противовоспалительным/противоотечным средством — ГКС (дексаметазон 8 мг) или одним из НПВП (лорноксикам (Ксефокам) 8 мг, кетопрофен (Кетонал) 1,5 мг/кг или кеторолак 30 мг в/м), холинолитик, антигистаминный агент за 30–40 мин до начала операции.

Для *индукции и поддержания анестезии* рационально использовать мультимодальную ВА, описанную и обоснованную в предыдущих главах для других областей хирургии как наиболее безопасную и надежную, благодаря оптимальному сочетанному эффекту всех компонентов в сниженных дозах.

Индукция анестезии начинается с введения бензодиазепина (мидазолам 0,1 мг/кг или диазепам 0,2 мг/кг), известного хорошими потенцирующими свойствами в отношении всех наркотических и анальгетических средств и способствующего снижению их необходимых доз. При этом индукционная доза пропофола не превышает 0,5 мг/кг, кетамина — 0,7 мг/кг и фентанила 0,003 мг/кг. После выполнения интубации трахеи, до начала операции, на-

чинается введение ингибитора протеаз (апротинина или транексамовой кислоты) — средства с выраженным противовоспалительным и противоотечным действием, дополняющим эффект используемого в премедикации ГКС или НПВП. Применению ингибиторов протеаз при операциях сходной локализации в условиях аналогичной мультимодальной ВА придают большое значение и другие исследователи, доказавшие в эксперименте и клинике их выраженные анальгетические и противоотечные свойства [7, 11, 13]. Наряду с этим известны и антифибринолитические (антиплазминовые) свойства апротинина и транексамовой кислоты, поэтому их используют для уменьшения интраоперационной кровопотери [21; 22], что весьма актуально при операциях на голове и шее — зонах с обильным кровоснабжением.

Согласно собственным исследованиям, даже у онкологических больных, отличающихся повышенной тромбоопасностью, операции по поводу опухолей головы и шеи чаще сопровождаются геморрагическими, чем тромбоэмболическими осложнениями. Это особенно относится к больным, перенесшим удаление больших опухолей головы и шеи с одномоментной микрохирургической аутопластикой раневого дефекта, при которой проводится комплекс антитромботических и реологических мероприятий для профилактики тромбообразования сосудистых анастомозов и сохранения жизнеспособности тканей аутооттрансплантата [21]. В связи с изложенным включение ингибитора протеаз в схему анестезии при операциях на органах головы и шеи следует считать патогенетически целесообразным со всех точек зрения. Общая доза ингибитора протеаз для стандартных операций продолжительностью до 3 ч составляет для апротинина 30 тыс. КИЕ, при более продолжительных операциях — до 50 тыс. КИЕ.

Средние дозы основных компонентов анестезии и аналгезии при онкологических операциях составляют: мидазолам 0,05 мг/кг/ч, пропофол 0,7 мг/кг/ч, фентанил 0,0025 мг/кг/ч, кетамин 0,5 мг/кг/ч. Пропофол целесооб-

разно вводить с помощью инфузомата, остальные компоненты — малыми болюсами в обычном порядке.

Описанная выше превентивная неопиоидная анагезия и комбинация компонентов мультимодальной ОА в указанных небольших дозах создают адекватную защиту пациента от операционной травмы при отсутствии токсического действия на организм онкологического больного, что особенно важно после предоперационной противоопухолевой терапии и при наличии больших орофациальных опухолей с распадом, инфицированием и общей интоксикацией. В последнем случае операции предшествует антибактериальная (с учетом выявленной микрофлоры), детоксикационная, инфузионная и антиоксидантная (токоферола ацетат до 200 мг/сут, аскорбиновая кислота 200–300 мг/сут) терапия.

Мультимодальная ВА в течение многих лет успешно используется в собственной практике также при обширных, длительных операциях с одномоментной микрохирургической пластикой раневого дефекта ревааскуляризованными комплексами соматических и висцеральных тканей (кожно-мышечные, костно-мышечные, сальниковые, в том числе с фрагментом стенки желудка или тонкой кишки). При этом требуются также дополнительные мероприятия, направленные на оптимизацию микроциркуляции, профилактику тромбирования сосудистых анастомозов, уменьшение последствий ишемии и реперфузии реплантируемых тканей, сохранение их жизнеспособности, чему посвящена специальная литература [2, 8, 17].

Существенно, что определенные компоненты данной мультимодальной анестезии вносят свой вклад в оптимизацию не только АЗ, но и в уменьшение посттравматического, постгипоксического и реперфузионного повреждения тканей (ингибитор протеолиза, НПВП). Кетамину в субанестетической дозе придают значение как вазоактивному средству, уменьшающему периферический вазоспазм и улучшающему периферическое кровообращение [2].

Течение анестезии не сопровождается какими-либо осложнениями, которые можно связать с действием ее компонентов, поэтому не возникает необходимости в переходе на другие варианты анестезии. В случаях высокой кровопотери при технически сложных ситуациях наряду с мерами по компенсации кровопотери могут вноситься коррекции в дальнейшую тактику интенсивной терапии в целях ограничения потерь крови из послеоперационной раны (увеличение вдвое и более против плановой дозы ингибитора протеолиза/фибринолиза, временная отмена НПВП или антикоагулянта) с контролем динамики Hb, Ht, коагулограммы или тромбоэластограммы, мониторингом АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂, КОС, газов крови.

Ранний послеоперационный период у перенесших даже обширные операции на органах и тканях головы и шеи не сопровождается сильным болевым синдромом. Это существенное отличие соматической послеоперационной (посттравматической) боли от висцеральной. При травме тканей, имеющих соматическую иннервацию, хорошие эффект дают средства, тормозящие образование медиаторов боли, воспаления и отека непосредственно в очаге травмы на уровне ноцицепторов. Когда введение этих средств (ингибитора синтеза ПГ — ГКС, кининов — аprotинина или транексамовой кислоты) предшествует началу хирургических манипуляций, а затем продолжается во время и после завершения операции в плановом порядке, то после таких распространенных операций, как тиреоидэктомия, ларингэктомия, интенсивность боли не превышает степени умеренной (1–2 балла по ШВО) и устраняется дополнительным использованием трамадола по 1,5 мг/кг 2–3 раза в сут в/м (200–300 мг/сут). Надобности в сильном опиоиде наркотического ряда обычно не возникает. При более обширных операциях с шейной или медиастинальной лимфаденэктомией в 1-е сут после операции дополнительно к вышеперечисленному может потребоваться 1–2 инъекции тримеперидина по 20 мг. Реконструктивные операции с лапаротомией для забора висцерального

трансплантата сопровождаются более выраженным висцеральным болевым синдромом, для устранения которого на фоне плановой неопиоидной терапии с хорошим эффектом используется тримеперидин до 60 мг/сут.

После расширенных операций при опухолях орофациальной зоны и щитовидной железы с шейной лимфаденоэктомией без выполнения трахеостомии в 1-е сут после операции в целях безопасности пациента показано наблюдение и мониторинг в условиях ОРИТ. Это позволяет своевременно выявить и устранить опасные для жизни осложнения (нарастающая гематома с угрозой асфиксии, кровотечение). Более длительного наблюдения (до 3 сут), специальной интенсивной терапии, контроля и поддержания на оптимальном уровне показателей гемокоагуляции для сохранения кровотока в трансплантате требуют пациенты, перенесшие операции с микрохирургической аутопластикой.

У пациентов с сильным предоперационным болевым синдромом онкологического генеза, получавших опиоидную терапию, включая трансдермальный фентанил или бупренорфин, после удаления опухоли обезболивание проводится указанными выше неопиоидными и опиоидными анальгетиками в обычном порядке. Персистирования прежней сильной боли не отмечается.

Опыт рутинного использования представленной тактики превентивной системной анестезии и аналгезии в хирургии опухолей головы и шеи превышает 2 тыс. наблюдений, и эта тактика сохраняет свою актуальность.

Литература

1. Афанасьева А.Н., Одицова И.Н., Удут В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // Анестезиол. и реаниматол. — 2007. — № 4. — С. 67–71.
2. Бабищевич А.В. Анестезиологическое обеспечение экстренных реконструктивных операций с микрохирургической техникой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
3. Грицук С.Ф., Безруков В.М., Ипполитов В.П. и др. Анестезия в краниофациальной хирургии // Анестезиол. и реаниматол. — 2002. — № 4. — С. 53–55.

4. Дементьева И.И., Чарная М.А. Использование аprotинина при хирургических операциях с высоким риском геморрагических осложнений // Хирургия. — 2005. — № 11. — С. 71–76.
5. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Аprotинин: безопасность применения в хирургической практике // Анестезиол. и реаниматол. — 2007. — № 2. — С. 69–71.
6. Донскова Ю.С., Осипова Н.А., Петрова В.В. и др. Проблемы анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств с интраоперационной лучевой терапией // Онкохирургия. — 2010. — Т. 2. — № 3. — С. 62–71.
7. Ермолаев В.К. Применение трансamina при общей анестезии во время лицевой дермабразии // Анестезиол. и реаниматол. — 2002. — № 4. — С. 56–57.
8. Ермолаев П.М. Специальные аспекты анестезиологического пособия и интенсивной терапии при онкологических операциях с микрохирургической аутопластикой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
9. Израелян Л.А., Лубнин А.Ю., Громова В.В. и др. Тромбоэластография как метод предоперационного скрининга состояния системы гемостаза у нейрохирургических больных // Анестезиол. и реаниматол. — 2009. — № 3. — С. 24–30.
10. Косаченко В.М. Пожилой возраст как анестезиологическая проблема. Особенности анестезии у пациента пожилого и старческого возраста // Клинич. анестезиол. и реаниматол. — 2008. — Т. 5. — № 5. — С. 24–29.
11. Куйян С.М., Гурьянов В.А., Аляутдин Р.Н. и др. Применение ингибиторов протеаз в качестве компонентов анестезии в ЛОР-хирургии // Анестезиол. и реаниматол. — 2002. — № 4. — С. 40–43.
12. Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка — важнейший компонент терапии сопровождения при лечении онкологических больных. — М., 2002. — 24 с.
13. Любошевский П.А., Тимошенко А.Л., Забусов А.В. Модификация методики общей анестезии при микроэндоскопических эндоназальных операциях // Российская ринология. — 2003. — № 1. — С. 38–41.
14. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Нейропатическая боль в онкологии. Современная фармакотерапия. — М., 2006. — 22 с.
15. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. — М., 2011. — 22 с.
16. Осипова Н.А., Исаков В.А., Панкратова М.А., Украинцев С.Е. Клинические рекомендации по организации энтерального питания онкологических больных в лечебно-профилактических учреждениях. — М., 2010.
17. Осипова Н.А., Решетов И.В., Ветшева М.С., Ермолаев П.М. и др. Особенности анестезиологического пособия и послеоперационной интенсивной терапии при онкологических операциях с микрохирургической аутопластикой // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — 2006. — № 2. — С. 68–74.
18. Осипова Н.А., Решетов И.В., Соколов В.В. и др. Энтеральная нутритивная поддержка в хирургии опухолей головы и шеи // Онкохирургия. — 2010 — Т. 2. — № 4. — С. 22–25.

19. Решетов И.В., Егоров Г.Н., Махсон А.Н. и др. Оценка эффективности периоперационного применения энтерального питания у пациентов с опухолями головы и шеи в кооперированном исследовании // Онкохирургия. — 2011. — Т. 3. — № 5. — С. 33–38.
20. Старченко А.А., Комарец С.А., Лавренова Т.В. и др. Особенности иммунных реакций при общей анестезии в отохирургии // Анестезиол. и реаниматол. — 2002. — № 4. — 46–48.
21. Чиссов В.И., Осипова Н.А., Ермолаев П.М. и др. Тромбоэмболические и геморрагические осложнения в онкологической хирургии // Российский онкологический журнал. — 2011. — № 1. — С. 26–29.
22. Чиссов В.И., Черниченко А.В., Решетов И.В. и др. Интраоперационная лучевая терапия и реконструктивные операции в лечении опухолей головы и шеи // Онкохирургия. — 2010. — Т. 2. — № 3. — С. 52–61.
23. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления. — URL: <http://www.clinlab.ru/win/LIBRARY/JOURNLAB/lab1/lab1ct1.htm>.
24. Dostrovsky J.O. Ascending spinal and trigeminal nociceptive pathways // In: Pain 2005 — an Updated Review. Refresher Course Syllabus / Ed. D.M. Justins. — Seattle: IASP-Press, 2005. — P. 43–48.
25. Osipova N.A., Abuzarova G.R. Transdermal buprenorphine for the treatment of chronic pain syndrome in oncology patients // J. Appl. Therap. Research. — 2009. — Vol. 7. — № 2. — P. 65–72.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в руководстве сведения являются итогом анализа важнейших положений современной науки о боли и реальных возможностей клинической анестезиологии в создании надежных барьеров против боли в хирургии.

Главный итог этого анализа по данным мирового и собственного клинического опыта состоит в том, что весь профессиональный набор средств анестезии (внутривенной, ингаляционной, регионарной) и аналгезии (местной и системной, опиоидной и неопиоидной), предназначенный для интраоперационной анестезии и послеоперационного обезболивания, позволяет на современном этапе выполнять любые оперативные вмешательства, но остаются слабые места АЗ при применении всех традиционных средств и методов анестезии и аналгезии. Они подробно рассматриваются в клинических главах книги.

Объективная критическая оценка тех средств и методов, которые мы используем в своей работе, — это основной фактор, определяющий дальнейший прогресс анестезиологии на пути создания высокоэффективных и безопасных методов АЗ. Существенными объективными препятствиями на этом пути служат неселективность

свойств и многочисленные, в том числе потенциально опасные, побочные эффекты всех современных анестетиков и анальгетиков, что нередко лимитирует их использование в рекомендуемых эффективных дозах и требует модифицированных подходов к обеспечению полноценной и безопасной для пациента АЗ. Эти подходы на данном этапе представлены в основном поиском рациональных комбинаций разных компонентов анестезии и аналгезии, т.е. тенденцией к ее мультимодальности. Это в значительной степени себя оправдывает, оптимизируя анестезиологическое пособие.

Учитывая сложные, многообразные механизмы острой боли при травме тканей, наиболее полноценный результат может быть получен только при тесном взаимодействии практиков и теоретиков. Это взаимодействие находится в начале пути, и для клиницистов важно ставить перед теоретиками актуальные задачи, участвуя в совместных научных форумах и научных исследованиях, находя оптимальные решения.

Реальная профессиональная деятельность анестезиологов напряженна и в основном далека от размышлений над теоретическими основами боли и обезболивания. Практические специалисты работают, используя стандартные средства анестезиологического пособия, послеоперационного обезболивания и интенсивной терапии. Периодически, особенно при введении в клиническую практику новых средств анестезии и аналгезии, происходит активизация клинических исследований, обычно при сотрудничестве клиницистов и фармацевтических компаний, представляющих новые анестезиологические препараты и изделия. Такая сложившаяся практика способствует определенному прогрессу анестезиологических технологий и расширению профессиональных возможностей анестезиологов-реаниматологов. С другой стороны, это существенно не повышает потенциал фундаментальных знаний практических врачей по основному теоретическому разделу специальности — науки о боли, механизмах,

оптимальных средствах и способах целенаправленной модуляции разных видов боли.

В связи с изложенным, на разных этапах развития специальности преобладают те или иные тенденции в выборе средств и методов анестезии и аналгезии. Правильность этого выбора имеет особенно важное значение для большой хирургии. На современном этапе объектом повышенного внимания как в практической деятельности анестезиологов, так и в специальной литературе стали нейроаксиальные блокады, благодаря появлению местных анестетиков последнего поколения с улучшенными свойствами. Достоинства блокад хорошо известны и охотно используются на практике, особенно при существующей сложной системе учета и контроля за применением наркотических анальгетиков, которые врачи нередко предпочитают не назначать, избегая ведения специальной документации, отчетности по наркотикам и возможных претензий проверяющих комиссий. Поддержание продленной послеоперационной эпидуральной аналгезии после многих больших операций позволяет значительно сократить или избежать необходимости применения опиоидных анальгетиков и ограничиться неопиоидными — неконтролируемыми.

Эти положительные качества центральных блокад дали основание для расширения их практического применения и для потока публикаций, посвященных их преимуществам перед системной анестезией и аналгезией. Обратной стороной этой тенденции является отсутствие полноценного объективного анализа побочных эффектов и осложнений нейроаксиальных блокад, особенно высокой грудной.

Известно, что не только в отечественной, но и в мировой медицинской литературе, как правило, преобладают публикации с положительными клиническими результатами, а отрицательные результаты, особенно с летальным исходом или с тяжелыми последствиями тех или иных методов лечения, чаще всего не становятся предметом гласности. Это относится и к анестезиологической литературе.

В настоящее время подавляющее большинство отечественных публикаций посвящено безусловным преимуществам анестезии с использованием нейроаксиальных блокад, без объективного анализа их потенциальных опасностей и реально возникающих в практической работе осложнений, включая фатальные. Сведения о таких осложнениях (асистолия, отек легких, эпи-, субдуральная гематома, пара-, тетраплегия, эпидуральный абсцесс и др.) публикуются и анализируются в иностранных источниках. В Европе и США существуют системы учета осложнений разных видов анестезии, проводится их оценка, результаты которой публикуются в специальной литературе, что имеет большое значение для дальнейшей профилактики осложнений и повышения бдительности специалистов. В отечественной анестезиологии такой учет не ведется.

Недостатки есть у всех средств и методов анестезии. Они подробно рассматриваются в данном руководстве, предлагаются способы их профилактики и коррекции. Приоритетным критерием при выборе варианта анестезиологического пособия всегда должна быть его безопасность для жизни и здоровья конкретного пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

DN4 — ОПРОСНИК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Пожалуйста, заполните этот опросник*, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже 4 вопросах.

Собеседование с пациентом

Вопрос 1. Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

		Да	Нет
1	Ощущение жжения		
2	Болезненное ощущение холода		
3	Ощущение как от ударов током		

Вопрос 2. Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

		Да	Нет
4	Пощипыванием, ощущением ползания мурашек		
5	Покалыванием		
6	Онемением		
7	Зудом		

* Didier Bouhassira / Nadine Attala et al. // Pain. — 2005. — Vol. 114. — P. 29–36.

Осмотр пациента

Вопрос 3. Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

		Да	Нет
8	Пониженная чувствительность к прикосновению		
9	Пониженная чувствительность к покалыванию		

Вопрос 4. Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:




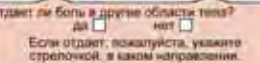


		Да	Нет
10	Проведя в этой области кисточкой		

Подсчитывается сумма баллов (количество ответов «Да»).

Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической, или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

PainDETECT — ОПРОСНИК ПО БОЛИ

<div style="display: inline-block; border: 1px solid white; padding: 2px 5px; font-weight: bold; color: blue;">painDETECT</div> <div style="display: inline-block; font-size: 24px; font-weight: bold; margin-left: 10px;">ОПРОСНИК ПО БОЛИ</div>														
Дата: <input style="width: 80%;" type="text"/>	Пациент: <input style="width: 80%;" type="text"/>	Имя: <input style="width: 80%;" type="text"/>												
Как бы Вы оценили интенсивность боли, которую испытываете сейчас, в настоящий момент?		Пожалуйста, заштрихуйте на рисунке одну область, где Вы испытываете наиболее сильную боль.												
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> </table> боли нет максимальная		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Как бы Вы оценили интенсивность наиболее сильного приступа боли за последние 4 недели?														
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> </table> боли не было максимальная		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
В среднем, насколько сильной была боль в течение последних 4 недель?														
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> </table> боли не было максимальная		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Отдает ли боль в другие области тела? да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/>	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Отметьте крестиком картинку, которая наиболее точно отражает характер протекания боли в Вашем случае:		Если отдает, пожалуйста, укажите стрелочкой, в каком направлении.												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">  <p>Непрерывная боль, немного уменьшается по интенсивности</p> <input type="checkbox"/> </div> <div style="width: 45%;">  <p>Непрерывная боль с периодическими приступами</p> <input type="checkbox"/> </div> </div>														
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">  <p>Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними</p> <input type="checkbox"/> </div> <div style="width: 45%;">  <p>Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними</p> <input type="checkbox"/> </div> </div>														
Испытываете ли Вы ощущение жжения (например, как при ожоге крапивой) в области, которую отметили на рисунке?														
совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметно <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/>		Ощущаете ли Вы покалывание или пощипывание в области боли (как покалывание от отключения или слабого электрического тока)?												
совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметно <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/>		Возникают ли у Вас болезненные ощущения в указанной области при легком соприкосновении (с одеждой, одеялом)?												
совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметно <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/>		Возникают ли у Вас резкие приступы боли в указанной области, как удар током?												
совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметно <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/>		Возникают ли у Вас иногда болезненные ощущения в указанной области при воздействии холодного или горячего (например, воды, когда Вы моетесь)?												
совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметно <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/>		Ощущаете ли Вы онемение в указанной области?												
совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметно <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/>		Вызывает ли боль легкое нажатие на указанную область, например, нажатие пальцем?												
совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметно <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/>		(заполняется врачом)												
Общее количество баллов		из 35												

Дата:

Пациент: Фамилия:

Имя:

Пожалуйста, укажите общее количество баллов, которое Вы получили в опроснике по боли:

Общее количество баллов

Пожалуйста, подсчитайте количество баллов с учетом отмеченных типов боли, а также с учетом ответа на вопрос о распространении боли. Затем суммируйте полученное число с общим количеством баллов, чтобы получить итоговое количество баллов:



Непрерывная боль, медленно
меняющаяся по интенсивности

0



Непрерывная боль с
периодическими приступами

-1

Если отмечена эта картинка, нет



Приступы боли без болевых
ощущений в промежутках между
ними

+1

Если отмечена эта картинка, нет



Приступы боли,
сопровождающиеся болевыми
ощущениями в промежутках между
ними

+1

Если отмечена эта картинка, нет



Боль отдает в другие области?

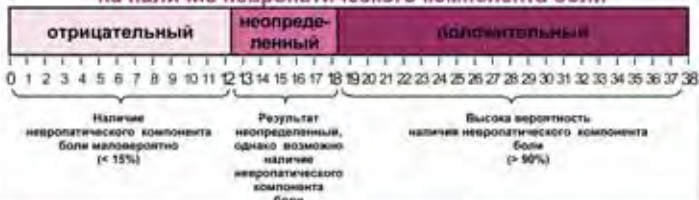
+2

Если ответ

Итоговое количество баллов

Результаты обследования

на наличие невропатического компонента боли



Данный опрос не заменяет врачебной диагностики.

Он используется для обследования на наличие невропатического компонента боли.



Научное издание

Осипова Надежда Анатольевна
Петрова Виктория Владимировна

**БОЛЬ В ХИРУРГИИ.
СРЕДСТВА И СПОСОБЫ ЗАЩИТЫ**

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 28.07.12. Формат 84 × 108/₃₂.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Petersburg».
Объем 14,5 печ. л. Тираж 2500 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499)245-45-55

e-mail: miapubl@mail.ru; <http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru
Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8(0432)660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2.

ISBN 978-5-9986-0106-4

