

А. Е. КУЛАГИН, В. П. ЗАНЕВСКИЙ, Р. Е. РЖЕУТСКАЯ

**СЕДАЦИЯ
И ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В ПРАКТИКЕ
ДЕТСКОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ**

Минск БГМУ 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

А. Е. Кулагин, В. П. Заневский, Р. Е. Ржеутская

СЕДАЦИЯ И ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию в качестве
учебно-методического пособия для студентов учреждений высшего
образования, обучающихся по специальностям
1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 02 «Педиатрия»



Минск БГМУ 2017

УДК 616-053.2-036.882:615.214.24(075.8)
ББК 54.5:57.3я73
К90

Рецензенты: каф. анестезиологии и реаниматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования; канд. мед. наук, доц., зав. отделом анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии группы экстракорпорального кровообращения Республиканского научно-практического центра детской хирургии Д. А. Фурманчук

Кулагин, А. Е.

К90 Седация и обезболивание в практике детской неотложной терапии : учеб.-метод. пособие / А. Е. Кулагин, В. П. Заневский, Р. Е. Ржеутская. – Минск : БГМУ, 2017. – 68 с.

ISBN 978-985-567-673-8.

Содержит современные данные по проблемам седации и обезболивания у детей. Описаны принципы диагностики и терапии состояний, связанных с возбуждением у детей. Рассмотрены проблемы боли, ее виды и методы оценки выраженности болевого синдрома, даны фармакологические характеристики препаратов для обезболивания.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов лечебного и педиатрического факультетов, субординаторов, обучающихся по дисциплине «Педиатрия» и «Анестезиология и реаниматология», а также клинических ординаторов педиатрических специальностей.

УДК 616-053.2-036.882:615.214.24(075.8)
ББК 54.5:57.3я73

Учебное издание

Кулагин Алексей Евгеньевич
Заневский Вячеслав Петрович
Ржеутская Рита Евгеньевна

СЕДАЦИЯ И ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск О. Т. Прасмыцкий
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 07.02.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,95. Уч.-изд. л. 3,58. Тираж 50 экз. Заказ 92.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-567-673-8

© Кулагин А. Е., Заневский В. П., Ржеутская Р. Е., 2017
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2017

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: Физиология боли. Седация и миорелаксация в интенсивной педиатрии.

Время занятий: 6–12 ч.

Несмотря на кажущуюся простоту, вопрос использования лекарственных средств, снижающих психологический стресс и/или возбуждение у детей в условиях интенсивной терапии, еще достаточно не разработан. *Дети более чувствительны к стрессовым воздействиям, и недооценка факторов психологического напряжения или пренебрежение ими может свести на нет качество интенсивной терапии.* Все перечисленное требует от медицинского персонала создания для ребенка максимально щадящего режима. Но как показывает практика, большинство детей сознательного возраста после пребывания в ОИТР сохраняют в памяти чувство пережитой боли, беспокойства, психоэмоционального дискомфорта.

Цель занятия: закрепить полученные на предыдущих курсах знания по физиологии центральной нервной системы, изучить основные патофизиологические механизмы нарушений, возникающих при боли и возбуждении, а также патогенетически обоснованные методы их коррекции у детей для оптимизации интенсивной терапии критических состояний.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с основными механизмами нарушения витальных функций при боли и возбуждении.
2. Научиться проводить оценку выраженности возбуждения и болевого синдрома у детей.
3. Определять показания для седации и анальгезии у детей.
4. Знать принципы проведения седации и обезболивания у детей.

Требования к исходному уровню знаний. Для успешного усвоения темы необходимо повторить из курсов:

- нормальной анатомии: строение центральной нервной системы;
- нормальной физиологии: пути проведения болевой чувствительности; ноцицептивная и антиноцицептивная системы организма, их химические медиаторы;
- патологической физиологии: основные механизмы боли, ее патофизиологические эффекты.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Функциональные отделы центральной нервной системы.
2. Ноцицептивная и антиноцицептивная системы организма, их химические медиаторы.
3. Проведение ноцицептивных сигналов.

4. Анатомия, физиология и патофизиология центральной нервной системы.

5. Патофизиологические эффекты боли.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение седации.
2. Виды седации.
3. Показания для седации в педиатрии.
4. Препараты для седации.
5. Основные принципы седации.
6. Оценка глубины седации.
7. Ключевые принципы терапии неспецифического возбуждения.
8. Противопоказания к седации.
9. Нейрофизиология боли. Виды боли.
10. Оценка боли.
11. Принципы терапии болевого синдрома.
12. Выбор препаратов для седации и анальгезии.
13. Общие правила седации и обезболивания.

Задания для самостоятельной работы студентов. Перед началом самоподготовки ознакомьтесь с целью практического занятия и умениями, которыми вы должны овладеть в процессе занятия. Затем проверьте, а при необходимости восстановите свои знания исходного материала, нужного для успешного освоения темы.

В последующей работе изучите основные принципы интенсивной терапии сепсиса. Проведите анализ выполненной работы, ответьте на тестовые вопросы. Подготовьте неясные вопросы для совместного обсуждения с преподавателем в ходе практического занятия.

ОСНОВЫ СЕДАЦИИ

Седация и обезболивание проводятся с целью купирования психомоторного возбуждения и/или болевого синдрома, а также для уменьшения эмоционального напряжения. Рассматривая данную проблему, необходимо уточнить некоторые формулировки.

Седация — фармакологически контролируемый уровень депрессии сознания, при котором сохранены защитные рефлексы, обеспечиваются адекватное спонтанное дыхание, стабильная гемодинамика и сохранена способность отвечать на тактильную стимуляцию или вербальные команды. Таким образом, седация позволяет существенно снизить или купировать ощущение психоэмоционального дискомфорта при различных манипуляциях.

Анксиолизис — состояние расслабленной успокоенности, вызываемое малыми дозами бензодиазепинов и характеризующееся отсутствием чувства страха, а также нейровегетативной стабильностью.

Психоэмоциональный комфорт — состояние стабильного психоэмоционального равновесия вследствие медикаментозного торможения ЦНС (от анксиолизиса до сна). Предупреждает выраженные психоэмоциональные и двигательные реакции на внешние и/или внутренние раздражители (суэта медперсонала, фиксированное положение и т. д.).

В большинстве случаев пребывание в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) у детей сознательного возраста оставляет неприятные воспоминания, что может достаточно долго травмировать психику ребенка, оказывая отрицательное влияние на поведенческие реакции. Ряд лечебно-диагностических процедур предпочтительно выполнять, используя седацию и анестезию (табл. 1). Часто седация необходима для проведения адекватной ИВЛ, фиброгастроскопии, ректоскопии, во время осмотра негативно настроенного ребенка при наличии «острого живота». Правильно проведенная седация уменьшает выраженность стрессорных реакций, обеспечивает амнезию и комфортные условия при проведении неприятных процедур.

Таблица 1

Процедуры, требующие седации и анестезии у детей

характеристика	Процедуры название	Количество детей (%)	
		новорожденные и грудные	старшего возраста
Инвазивные исследования, вызывающие болевой синдром средней интенсивности	Пункция и катетеризация центральных вен. Венесекция. Спинномозговая пункция. Пункция лимфатических узлов. Пункция костного мозга. Дренирование плевральной полости	до 40–80	до 50–90
Исследования, вызывающие ноцицептивную реакцию	Интубация трахеи. Удаление дренажей / тампонов. Перевязки. Эндоскопические исследования. Ректоскопия/вагиноскопия	до 30–50	до 80
Безболевые процедуры	Глубокая пальпация живота. УЗИ. КТ, МРТ. Лучевая терапия. Физиотерапия	до 10–30	до 10–20

Необходимо отметить, что отношение к седации пациентов в ОИТР существенно изменилось. Еще до середины 80-х г. прошлого века большинство intensivists предпочитало использовать глубокую седацию (ребенок в основном спал, редко просыпался, не ориентировался в пространстве и времени, не узнавал окружающих). При этом большая часть

врачей использовала мышечные релаксанты. Но уже в конце 80-х гг., в связи с углублением знаний по фармакологии седативных препаратов, ситуация изменилась: врачи стали в основном применять легкую (умеренную) седацию. В настоящее время врачи практически отказались от миорелаксантов.

Адекватная (умеренная) седация позволяет успокоить ребенка, купировать возбуждение. Ребенок должен легко просыпаться и легко засыпать. Просыпаясь, он должен правильно отвечать на вопросы, быть ориентированным в пространстве и времени. При умеренной седации сохраняются защитные рефлексy и нет депрессии дыхания и кровообращения.

Глубокая (чрезмерная) седация всегда несет угрозу депрессии дыхания, развития гипотензии и брадикардии, угнетения перистальтики ЖКТ, затрудняет оценку неврологического статуса, повышает риск развития нозокомиальной пневмонии. Такой вид седации требует контроля проходимости верхних дыхательных путей и увеличивает сроки пребывания в ОИТР. **Глубокая седация используется только по специальным показаниям** — для снижения уровня церебрального метаболизма и/или интракраниального давления у пациентов с черепно-мозговой травмой или асфиксией.

С практической точки зрения, важно найти границу между недостаточной седацией и ее избыточным уровнем. Недостаточная седация не купирует признаки психоэмоционального напряжения, нарушений циркадного ритма, не обеспечивает синхронизации с респиратором во время проведения ИВЛ. Избыточная седация требует жесткого мониторинга и повышает затраты на лечение.

По длительности проведения седацию подразделяют на **кратковременную** — до 24 ч, **средней продолжительности** — 24–72 ч и **длительную** — более 72 ч. Выбор глубины и длительности седации, а также препаратов для ее проведения всегда требует индивидуального подхода с учетом возраста пациента, предшествующего анамнеза и клинической картины заболевания.

Все перечисленные цели седации не могут быть достигнуты при использовании одного препарата, поэтому наиболее часто применяется комбинация седативных средств, анальгетиков и при необходимости — миорелаксантов (взвешенный подход!). Требования к препаратам, используемым для седации пациентов в ОИТР, были сформулированы еще в 1984 г., однако до сих пор мы не имеем лекарственных средств, полностью отвечающих этим требованиям.

Свойства идеального седативного препарата:

1. Оказывает седативный эффект без побочного влияния на кровообращение и дыхание.
2. Не влияет на метаболизм других лекарственных препаратов.

3. Выводится из организма независимо от состояния функции печени, почек, легких.

4. Имеет короткий период полувыведения, не накапливается при повторном или постоянном введении.

5. Быстрое (менее 15 мин) и спокойное наступление клинического эффекта.

6. Предсказуемая продолжительность действия.

7. Отсутствие остаточной депрессии сознания.

8. Безболезненный путь введения.

Помимо этого, желательно, чтобы препарат был водорастворим и сохранял стабильность в растворе; не оказывал повреждающего действия на стенки вен и ткани; имел антагонист и не вызывал анафилактических реакций.

Поэтому **арсенал используемых для седации и обезболивания препаратов не велик. К ним относятся:**

- 1) бензодиазепины: диазепам, мидазолам, лоразепам;
- 2) барбитураты: гексенал, тиопентал натрия;
- 3) производные бутирофенона: дроперидол *;
- 4) производные фенотиазинового ряда: пипольфен *;
- 5) НПВС **: парацетамол, ацетилсалициловая кислота, диклофенак и др.;
- 6) наркотические анальгетики: морфин, промедол, фентанил;
- 7) кетамин *;
- 8) пропофол;
- 9) местные анестетики **;
- 10) миорелаксанты.

Примечания:

* препараты в настоящее время практически не используются из-за наличия у них выраженных побочных эффектов;

** препараты применяются только для анальгезии.

Особо следует отметить, что *единственной группой препаратов, позволяющих уменьшить чувство страха, тревогу, беспокойство и одновременно с этим обеспечить амнезию, являются бензодиазепины.* Для кратковременной седации чаще всего используют мидазолам или пропофол, для седации средней продолжительности и длительной — комбинации препаратов, например мидазолама и пропофола. При этом стоимость анальгетиков и седативных препаратов, применяемых в ОИТР, может достигать 10–20 % всех расходов на лекарственные средства.

Все препараты для седации могут быть использованы как *per os*, так и внутримышечно, внутривенно и ректально. Внутривенно они могут вводиться как болюсно, так и путем постоянной инфузии. Болюсные введения неизбежно сопровождаются перемежающимся эффектом и требуют больших трудозатрат от медперсонала. В педиатрических ОИТР лучше всего

использовать седативные препараты в виде постоянной инфузии — до наступления желаемого эффекта. Постоянная инфузия обеспечивает оптимальный и предсказуемый уровень седации, а также снижает риск развития побочных эффектов.

Основные принципы седации очень просты, но требуют строгого соблюдения, ибо в противном случае снижается эффективность мероприятий и возрастает угроза развития осложнений:

- 1) безопасность (обязателен мониторинг витальных функций организма);
- 2) минимальный физический дискомфорт во время процедуры;
- 3) минимальный физиологический ответ на седацию;
- 4) наличие амнезии;
- 5) контроль поведения и двигательной активности;
- 6) титрование препаратов до достижения желаемого эффекта;
- 7) быстрое возвращение к состоянию бодрствования после прекращения седации.

ПРИЗНАКИ СТРЕССА И ЕГО ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

К признакам стресса у детей могут быть отнесены подергивания мимической мускулатуры (необычные гримасы), повышенный мышечный тонус, тахикардия и гипертензия. Повышенная возбудимость вызывает увеличение энергетических затрат, повышает потребление кислорода; может иметь место увеличение внутричерепного давления и задержка натрия, воды в организме.

Нарушения сна и/или его длительности — влечет за собой недостаточный отдых, нарушение энергетических затрат, изменение поведения (развивается так называемый «синдром интенсивной терапии»), повышенную раздражительность.

Тревога — нередко является одним из проявлений депрессии, страха, лекарственной интоксикации, синдрома отмены и метаболических нарушений, может сопровождаться повышенной двигательной активностью и возбуждением вегетативных функций. В этих случаях необходима целенаправленная борьба с причиной тревожного состояния. Седативные и снотворные средства при кратковременных нарушениях, сопровождаемых тревогой, применяют в виде коротких курсов.

Повышенная двигательная активность: движения пальцами, хаотичные движения руками и ногами, движения головой могут вызывать нарушения работы артериальных и венозных линий, смещение эндотрахеальной трубки, повышение секреции верхних дыхательных путей (ВДП), провоцировать травму дыхательных путей и т. д.

Десинхронизация с респиратором — т. е. дыхание против вентилятора, кашель и приступы удушья — нарушают оксигенацию, повышают

давление в легочной артерии и внутричерепное давление. Иногда помимо бензодиазепинов для синхронизации с респиратором требуется титрование морфина в дозе 0,01–0,02 мг/кг в час (аналгоседация).

ТЕРАПИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ

Перед тем как проводить седацию ребенка, необходимо уточнить причину возбуждения и оценить его статус. Тактический алгоритм действия врача при решении вопроса о проведении седации представлен на рис. 1.



Рис. 1. Алгоритм терапии при возбуждении

Первичная терапия возбуждения включает:

1. При наличии болевого синдрома — идентификацию источника боли и обезболивание.

2. Купирование или уменьшение причин возбуждения.
3. Использование нефармакологических мер:
 - контроль окружающей обстановки (убрать яркий свет, лишний шум, избегать чрезмерных манипуляций с ребенком);
 - создание комфортных условий (удобное положение в постели и периодическая смена положения, нейтральная термальная обстановка);
 - возможность присутствия близких — ребенка может успокоить даже разговор с родителями или близкими людьми (если они сами спокойны, в противном случае их беспокойство может передаться ребенку);
 - соблюдение циркадного ритма.
4. Фармакологическую терапию возбуждения.

При принятии решения о применении фармакологической терапии возбуждения можно использовать алгоритм действий, представленный на рис. 2.

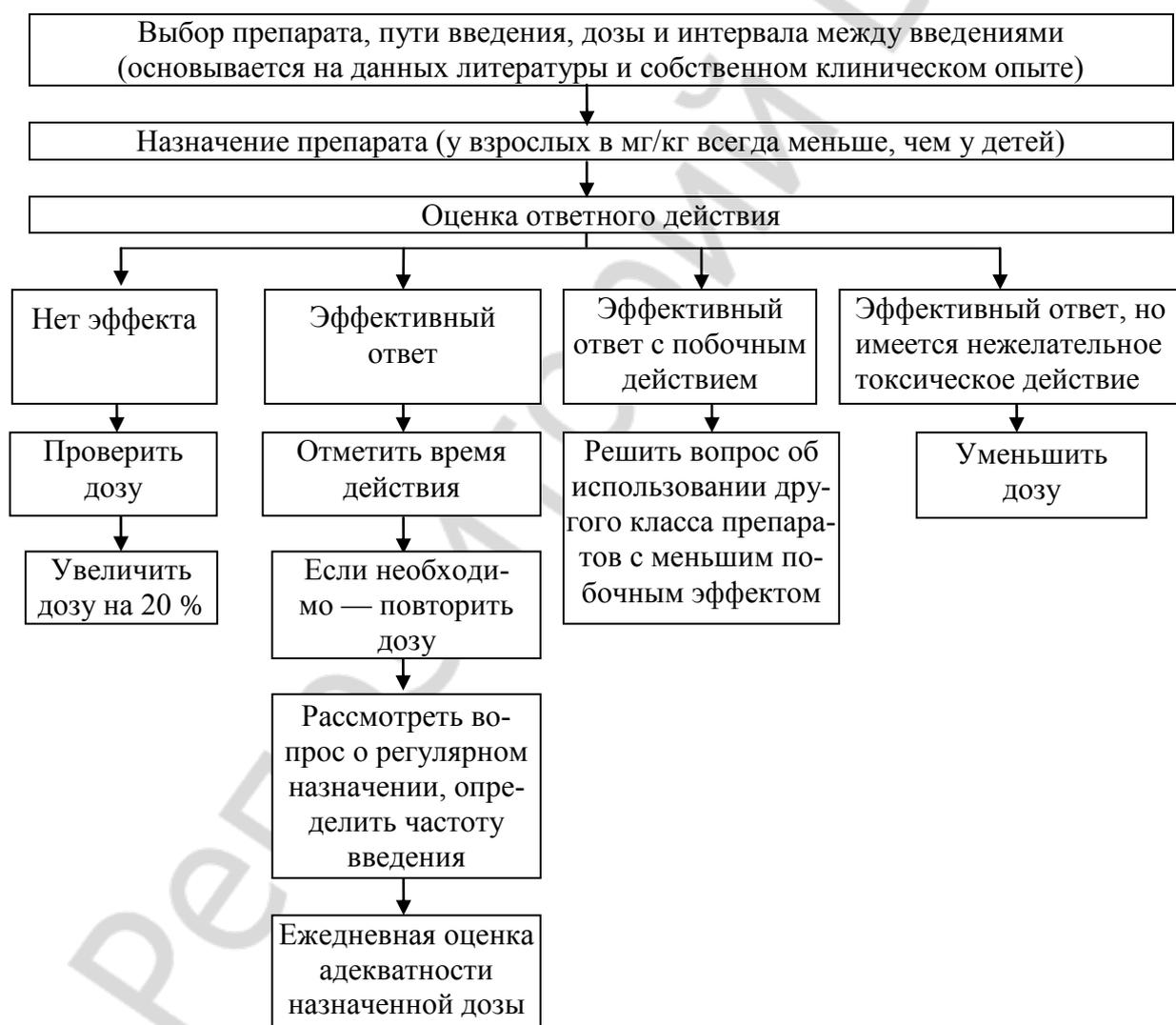


Рис. 2. Алгоритм выбора препарата для седации

ОЦЕНКА СЕДАЦИИ

Для того чтобы избежать отрицательных эффектов седации, необходимо строго мониторировать и оценивать ее уровень. Оценка степени медикаментозной депрессии сознания — обязательный компонент седации. Оценка седации должна производиться с помощью системы, позволяющей точно и аккуратно, быстро и легко определить ее глубину. Мониторирование должно быть воспроизводимым и удобным для пациента. Существуют следующие **методы оценки уровня седации**:

- 1) контроль физиологических параметров;
- 2) определение концентрации препарата в плазме крови;
- 3) анализ ЭЭГ;
- 4) метод объективных балльных систем.

Контроль физиологических параметров — метод часто ведет к неоправданному увеличению уровня седации. Подъем артериального давления (АД), тахикардия, потливость обычно интерпретируются как показания к увеличению уровня седации и анальгезии. Часто это правильное решение, но иногда данные изменения могут быть обусловлены другими причинами. Ориентировка только на эти изменения всегда ведет к передозировке седативных препаратов, что крайне нежелательно у детей.

Определение концентрации препаратов в плазме крови — метод весьма точен, т. к. существует четкая корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и уровнем седации. Но у него есть существенный недостаток — для определения концентрации препарата в плазме требуется время и специальное оборудование. Метод обеспечивает хорошо контролируемый уровень седации, но дорогостоящ.

Анализ ЭЭГ — имеются трудности со стандартизацией, воспроизводимостью и даже интерпретацией полученных данных. К тому же, не все больницы оснащены необходимым оборудованием.

Метод объективных балльных систем — достаточно простой и точный метод (при определенных практических навыках) определения уровня седации. Сложность этого метода в том, что среди множества разработанных шкал нет единой, общепринятой. При этом необходимо помнить, что *шкала ком Глазго* определяет уровень функционирования головного мозга, но не включает оценку чувства тревоги или боли, поэтому *не должна использоваться для оценки седации*. В детской клинической практике наиболее часто применяют шкалы *Ramsay* и *Cook* (табл. 2, 3), а у взрослых — шкалу оценки возбуждения/седации *Richmond* (прил. 1).

Таблица 2

Шкала седации (по М. А. Е. Ramsay et al., 1974)

Уровень седации	Клиническая картина
<i>Уровень бодрствования</i>	
I	Пациент бодрствует, взволнован, беспокоен, возбужден
II	Пациент бодрствует, спокоен, ориентирован, сотрудничает с медперсоналом
III	Пациент в сознании, но отвечает только на команды
<i>Уровень сна</i>	
IV	Спящий пациент (дремлет), быстро отвечает на громкое обращение или легкое постукивание по лбу
V	Пациент спит, медленно реагирует на вышеперечисленные раздражители, но активно реагирует на болевые раздражители
VI	Пациент спит, не реагирует на данные раздражители

Примечание. Оптимально поддерживать уровень седации в пределах II–IV пункта, уровни V–VI считаются чрезмерными.

Таблица 3

Шкала седации Cook (1989)

Параметр	Баллы
Открытие глаз:	
– спонтанное	4
– в ответ на обращение	3
– в ответ на боль	2
– не открывает	1
Ответ на манипуляцию:	
– выполняет команды	4
– целенаправленные движения	3
– нецеленаправленные движения	2
– отсутствие движений	1
Кашлевой рефлекс:	
– спонтанный, выраженный	4
– спонтанный, слабый	3
– только при санации трахеобронхиального дерева	2
– отсутствует	1
Дыхание:	
– спонтанное, адекватное	5
– спонтанное, через интубационную трубку	4
– синхронизированная, вспомогательная ИВЛ	3
– десинхронизированное с респиратором дыхание	2
– спонтанное дыхание отсутствует	1

Параметр	Баллы
Оценка седации:	
– бодрствующий пациент	19–17
– спящий пациент	16–15
– состояние легкой седации	14–12
– умеренная седация	11–8
– глубокая седация	7–5
– наркоз	4

Примечание. Оптимальный уровень седации — пациент спокоен или спит, но просыпается в ответ на словесное обращение (16–12 баллов); в основу данной шкалы положена шкала ком Глазго.

ПРИЧИНЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ОСОБОЙ ОЦЕНКИ И ЛЕЧЕНИЯ

При использовании медикаментозной седации анестезиолог-реаниматолог должен всегда помнить, что ряд патологических состояний требует особенно взвешенного подхода к решению данной проблемы и более строгого мониторинга состояния пациента:

1. **Патология ЦНС:** опухоли головного мозга, нарушения мозгового кровообращения, энцефалит, родовая и черепно-мозговая травма, постконтузионный синдром.

2. **Инфекционные заболевания:** пневмония, малярия, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, бруцеллез, вирусный гепатит, СПИД.

3. **Эндокринологические нарушения:** сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, гипертиреозидный зоб, феохромоцитома.

4. **Ревматизм** и другие суставные боли.

5. **Другие заболевания:** анемия, аноксия, полицитемия, полиневриты, суправентрикулярная тахикардия, болезнь Вильсона, электролитный дисбаланс.

Кроме того, следует учитывать, принимал ли пациент **лекарственные средства и другие вещества, дающие синдром отмены:** барбитураты, бензодиазепины, опиаты, алкоголь, антигистаминные препараты и др. Анестезиолог обязан помнить, что при проведении седации более 7–10 дней высока угроза развития фармакологической зависимости, которая обычно проявляется у 1/3 пациентов. Особенно часто привыкание возникает при назначении высоких доз бензодиазепинов и опиатов, когда прекращение их введения может привести к развитию синдрома отмены. Для профилактики развития данного синдрома, при прекращении длительной седации дозы препаратов снижают постепенно: ежедневно на 10–20 % или на 10 % каждые 12 ч в зависимости от клинической ситуации.

Симптомы отмены опиатов: расширение зрачков, повышенное потоотделение, слезотечение, ринорея, тахикардия, гипертензия, тахипноэ, рво-

та, диарея, судороги, раздражительность, возбуждение, возможна гипертермия. *Симптомы отмены бензодиазепинов*: тремор, дисфория, головная боль, тошнота, повышенное потоотделение, беспокойство, возбуждение, парестезии, судороги, нарушение сна, делирий. Для терапии синдрома отмены опиатов назначают бензодиазепин и клонидин. При терапии синдрома отмены бензодиазепинов используют клонидин и бета-блокаторы.

Помимо этого, некоторые **лекарственные средства** дают *побочный эффект в виде возбуждения*: антихолинергические (атропин, фенотиазин); антигистаминные (димедрол, циметидин, ранитидин); симпатомиметики (адреналин, норадреналин и др.); бронходилататорные аэрозоли; барбитураты; лидокаин; индометацин и салицилаты (токсический эффект); дигиталис (токсический эффект); адренкортикотропный гормон (АКТГ), глюкокортикостероиды, эстроген, тиреоидный гормон.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К СЕДАЦИИ

Выделяют следующие **показания** к седации:

1. Уменьшение или купирование психологического стресса при проведении неприятных и/или болезненных процедур (катетеризация вен, интубация трахеи, смена повязки и т. д.; при болезненных процедурах дополнительно назначаются анальгетики).

2. Беспокойство ребенка и нарушения сознания, сопровождающиеся психомоторным возбуждением.

3. Обеспечение адекватной ИВЛ (синхронизация с респиратором).

4. Необходимость использования миорелаксантов (миорелаксанты применяются только на фоне депрессии сознания).

5. Обеспечение нормального сна (сохранение/поддержание нормального циркадного ритма пациента).

6. Необходимость амнезии в период нахождения в ОИТР.

7. Снижение интенсивности церебрального метаболизма.

8. Необходимость анальгезии (не путать с седацией; седация проводится только на фоне адекватной анальгезии).

Основным показанием для седации при ИВЛ является необходимость синхронизации пациента с респиратором. С появлением новых респираторов, работающих во вспомогательных режимах, потребность в седативной терапии уменьшилась. Расход седативных препаратов тем меньше, чем лучше отлажена триггерная система вентилятора. Необходимо отметить, что синхронизированная, вспомогательная вентиляция может осуществляться по объему и по давлению. Режим синхронизированной вспомогательной вентиляции по давлению требует меньшей дозы седатиков, но не гарантирует доставку пациенту определенного, постоянного объема.

Часто седация используется у детей младшего и среднего возраста для обеспечения их спокойного поведения и сохранности венозных (моче-

вых) катетеров, зондов и дренажей. При проведении седации у детей с различными нарушениями сознания (гипоксические, травматические, токсические поражения ЦНС) также необходимо решать еще две важнейшие задачи:

- 1) оптимизация мозгового кровообращения и метаболизма;
- 2) обеспечение надежного неврологического мониторинга.

Противопоказания к седации. Не всем пациентам показано проведение седации, некоторым пациентам она противопоказана. Противопоказания к седации делятся на абсолютные и относительные и всегда требуют тщательной клинической оценки.

Абсолютные противопоказания к седации:

1. Неврологический статус, требующий постоянного контроля: ЧМТ — острый период, необходимость оценки и мониторинга интракраниальной гипертензии (особенно при отсутствии возможности проведения томографии). В данных ситуациях постоянная седация противопоказана, но можно использовать однократные дозы препаратов короткого действия для того, чтобы выполнить интубацию трахеи или другие процедуры, вызывающие стресс, и предотвратить повышение внутричерепного давления.

2. Аллергические реакции на седативные препараты (опиаты, барбитураты и т. д.). При порфирии барбитураты противопоказаны — вызывают обострение заболевания. В этих ситуациях необходима замена на другие доступные группы медикаментозных средств.

Относительные противопоказания к седации:

1. Острая тиреоидная недостаточность — в этом случае может иметь место повышенная чувствительность даже к малым дозам седативных препаратов.

2. Острая печеночная недостаточность — часто отмечается повышенная чувствительность к малым дозам седатиков вследствие нарушения толерантности; может иметь место усугубление печеночной энцефалопатии, а также отмечаться пролонгированное действие препаратов, элиминирующихся печенью.

3. Почечная недостаточность — может изменять элиминацию препаратов и способствовать их кумуляции, что требует тщательного наблюдения за ответом на введенную дозу.

4. Использование боли как индикатора тяжести заболевания («острый живот», нарушение перфузии конечностей и т. п.) — в данных ситуациях лучше избегать широкого использования седативных средств и опиатов для купирования боли. Необходимо оценивать потребность в анальгетиках и вводить их только для предупреждения сильной или запредельной боли. Можно *использовать потребность в анальгетиках как индикатор боли*. Следует избегать барбитуратов, поскольку они снижают порог болевой чувствительности.

5. Политерапия — необходимо использовать седативные препараты только для предотвращения серьезных последствий (например, бензодиазепины и барбитураты для лечения судорожного синдрома), т. к. трудно предсказать их действие при массивных назначениях, которые обычно имеют место в условиях интенсивной терапии.

6. Респираторная недостаточность на фоне спонтанного дыхания. Седативные препараты способны угнетать дыхательный центр и снижать минутную вентиляцию легких, нарушать управление дыханием и тем самым усиливать дыхательную недостаточность. В этих случаях целесообразно использовать агенты с минимальным угнетающим действием на дыхание (кетамин) или с обратимым действием, гарантирующим хорошее дыхание; в крайнем случае решается вопрос о переводе на вспомогательную ИВЛ (что намного безопаснее для ребенка).

7. Преднамеренная экстубация трахеи — при проведении данной процедуры на фоне седации возрастает риск обструкции верхних дыхательных путей, депрессии и/или остановки дыхания после экстубации. Поэтому за 2–4 ч до манипуляции нужно отказаться от введения седативных препаратов. Если седация все же необходима, то доза снижается на 50 %.

Эффекты седации на систему дыхания. Седативные препараты способны оказывать депрессивное влияние на систему дыхания. В большинстве случаев эти эффекты устраняются ИВЛ, хотя последняя применяется не всегда. При использовании таких препаратов, как кетамин, фентанил и, особенно, барбитураты может развиваться тяжелое осложнение — ларингоспазм. Следует помнить, что такие осложнения, как кашель и/или удушье, могут иметь место из-за неадекватной седации и вследствие самой седации. Если в ответ на увеличение дозы препарата данные явления проходят, и вентиляция легких улучшается, то причина — недостаточная седация. Если кашель и спазм сохраняются, то это реакция на препарат. *При наличии любого вида дыхательной недостаточности седация без ИВЛ противопоказана!*

Состояния, связанные с высоким риском развития осложнений при седации:

1. Недоношенные новорожденные менее 60 недель жизни.
2. Грудные дети в возрасте менее 3 мес.
3. Дети с физическим статусом по ASA 3 и более.
4. Дети, имеющие проблемы со стороны дыхательной системы: апноэ в анамнезе; апноэ во сне; большой язык или аденоиды; стеноз трахеи и т. п.
5. Сердечно-сосудистая патология: врожденные или приобретенные пороки сердца; сердечная недостаточность.
6. Нестабильная гемодинамика.
7. Нейромышечные заболевания.

8. Неврологические нарушения и интракраниальная гипертензия.
9. Заболевания печени и почек.
10. Гастроэзофагеальный рефлюкс, повреждения пищевода.
11. Экстренные процедуры у пациентов с высоким риском аспирации (полный желудок).
12. Парадоксальный ответ на седацию в анамнезе.
13. Невозможность добиться адекватной седации.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СЕДАЦИИ

Практически все внутривенные анестетики, используемые для седации, снижают мозговой кровоток и уменьшают потребление кислорода головным мозгом (за исключением кетамина). При наличии венозного доступа седативные препараты вводят внутривенно (лучше в виде постоянной инфузии), возможно также использование ректального, интраназального и перорального пути введения (особенно на фоне сохраненного сознания). При пероральном назначении препаратов с целью седации необходимо учитывать следующие моменты:

- нужно избегать горьких и концентрированных растворов (с целью коррекции вкуса можно использовать специальные сиропы);
- не назначать препараты во время или после еды (значительно медленнее идет всасывание, угроза рвотного рефлекса);
- требуется относительно высокая доза (эффект первого прохождения);
- пик концентрации отсрочен по времени;
- оптимально использовать на процедуры, требующие только седации.

Выбирая препарат для седации, врач должен помнить — угнетение ЦНС зависит от дозы седативного препарата, и клинический эффект можно представить следующей цепочкой: **седация – сон – наркоз – кома – смерть.**

Чаще всего для седации используются **бензодиазепины** — это, наверное, наиболее употребляемые и подходящие для этой цели препараты, особенно в условиях ОИТР. *Диазепам* — самый широко используемый в наших условиях бензодиазепин, хотя он имеет такие отрицательные свойства, как длительный период полувыведения (табл. 4), фармакологически активные метаболиты и опасность кумуляции. Но, вместе с тем, он остается самым дешевым из доступных бензодиазепинов. Может назначаться *per os*, внутримышечно и внутривенно. Дозы составляют от 0,1 до 0,5 мг/кг (табл. 5). Эффекты препарата хорошо изучены и описаны в доступной литературе.

Период полувыведения (ч)

Препарат	Новорожденные	Дети	Взрослые
Diazepam (Valium)	40–100	18	20–40
Midazolam (Dormicum)	6,5–12	2–3	1,8–6,4
Lorazepam (Ativan)	30–80	–	10–20

Мидазолам — единственный водорастворимый бензодиазепин с коротким периодом полувыведения (табл. 4), имеет идеальный фармакологический профиль для постоянного внутривенного введения, т. к. обеспечивает хорошую управляемость. Вызывает четко выраженную амнезию; оказывает депрессивное влияние на внешнее дыхание (используется для синхронизации пациента с респиратором) и определенное кардиодепрессивное действие (особенно у пожилых лиц). В ответ на введение мидазолама развивается сон, близкий к физиологическому (не угнетается фаза быстрого сна). Снижает потребление кислорода головным мозгом на 30 % от исходного. Дозы для седации зависят от пути введения (табл. 5):

- *per os* — 0,2–1 мг/кг (в среднем 0,5 мг/кг); некоторые авторы рекомендуют использовать следующие дозы: грудные дети — 0,6 мг/кг; дети раннего и среднего возраста — 0,4 мг/кг; дети старшего возраста — 0,2–0,3 мг/кг;

- интраназально — данный путь введения обеспечивает быстрое наступление эффекта (сравним с внутривенным путем введения), но оказывает местное раздражающее воздействие на слизистую оболочку носовой полости (лучше использовать в виде спрея); в связи с отсутствием эффекта первого прохождения доза препарата должна быть ниже, чем при пероральном приеме, и составлять 0,2–0,3 мг/кг; продолжительность выраженной седации около 25–40 мин;

- внутримышечные и внутривенные дозы составляют от 0,08 до 0,2 мг/кг, такие же и при постоянном внутривенном введении (чаще 0,1–0,15 мг/кг/ч);

- *per rectum* — 0,3–1 мг/кг (в среднем 0,4–0,5 мг/кг); при ректальном введении необходимо соблюдать два условия: 1) добавлять обволакивающий раствор; 2) не вводить катетер слишком глубоко — выше уровня прямой кишки — препарат попадает в систему портальной вены.

Рогипнол — не очень популярен, т. к. обладает длительным действием и дает «вязкий» выход из седации. Дозы для седации 0,015–0,03 мг/кг внутримышечно или внутривенно.

Достаточно часто для седации применяют и *лоразепам*, который, как и мидазолам, способен вызывать четкую амнезию (табл. 4, 5).

Дозировка и метаболизм бензодиазепинов

Препарат	В/венная доза (мг/кг)	Доза <i>per os</i> (мг/кг)	Доза <i>per rectum</i> (мг/кг)	Метаболизм	Выведение	Активные метаболиты
Diazepam	0,1–0,2	0,2–0,3	0,2–0,3	печень	почки	да
Midazolam	0,05–0,15	0,5–0,75	0,3–1	печень	почки	да*
Lorazepam	0,03–0,05	0,05–0,2	0,1–0,2	печень	почки	нет

Примечание: *могут иметь клиническое значение при длительной инфузии; дозы всех бензодиазепинов зависят от возраста, чем меньше возраст — тем большие дозы требуются (в пересчете на кг массы тела).

Пропофол — все чаще применяется для седации, т. к. обладает относительно высоким клиренсом и очень коротким периодом полувыведения, что позволяет его использовать в виде постоянной внутривенной инфузии с хорошей управляемостью. В основном его используют для проведения глубокой, непродолжительной седации (до 24–48 ч), для длительной седации пропофол обычно применяют в комбинации с бензодиазепинами. В отличие от мидазолама препарат не вызывает выраженной амнезии. Кардиодепрессивный эффект пропофола, по мнению ряда исследователей, выражен в большей степени, поэтому его не рекомендуют использовать у пациентов с нестабильной гемодинамикой (табл. 6).

Депрессивное влияние пропофола на дыхание, как и мидазолама, носит дозозависимый характер. Некоторые клинические школы используют для седации сочетание мидазолама и пропофола (табл. 7). Пропофол вызывает более выраженное, чем барбитураты, снижение внутричерепной гипертензии, прежде всего за счет уменьшения кровенаполнения сосудов головного мозга в результате вазоконстрикции. Кроме того, данный препарат снижает потребление кислорода головным мозгом на 20–40 % от исходного.

Таблица 6

Сравнение эффектов пропофола и мидазолама

Характеристика	Пропофол	Мидазолам
Формула	Интралипид	Водорастворимая
Системные эффекты: сердечно-сосудистая дыхание	↓ЧСС, ↓АД ↑PaCO ₂	↔ЧСС, ↓АД ↑PaCO ₂
Управляемость	Высокая	Умеренная
Седативные эффекты	Гипнотик	Гипнотик, анксиолитик, амнестетик
Пробуждение (мин)	5–15	30–120
T _{1/2β} (ч)	1–3	2–4

Некоторые эффекты синергизма комбинации мидазолама и пропофола

Эффект	Мидазолам	Пропофол	Мидазолам + пропофол
Амнезия	+++	+	++++
Сон	+	+++	++++
Седация	+++	+	++++
Анальгезия	+	-	+
Предупреждение рвоты	+	+++	+
Стоимость	+	+++	+

Примечание: «-» — отсутствие эффекта; «+» — невыраженный эффект; «+++» — умеренный эффект; «++++» — выраженный эффект.

Уровень седации легко контролируется скоростью инфузии. Седативный и гипнотический эффект развивается в течение 60–90 с от начала введения, после прекращения введения (при кратковременной моноседации) уровень сознания восстанавливается достаточно быстро, обычно в течение первых 30 мин. Возможные побочные реакции препарата хорошо описаны в соответствующих разделах руководств по клинической фармакологии и редко имеют место при постоянном внутривенном введении. Ряд клинических школ отмечает достаточно частое развитие возбуждения по окончании седации пропофолом, которое объясняют слишком быстрым пробуждением.

При длительной инфузии пропофола (более 48 ч со скоростью подачи более 4 мг/кг/ч) могут появляться метаболические нарушения, описываемые как «пропофол-инфузионный синдром». В клинике имеет место развитие метаболического ацидоза, брадиаритмии, недостаточности кровообращения, возможна гепатомегалия.

Болюсная внутривенная доза пропофола составляет 2,5–3 мг/кг, далее титруют со скоростью 2,5–5 мг/кг/ч, стараясь снизить дозу до 1–1,5 мг/кг/ч под контролем уровня седации. В дозе, превышающей 6 мг/кг/ч, пропофол может вызывать увеличение в сыворотке крови жирных кислот и триглицеридов.

Барбитураты имеют небольшой диапазон терапевтического действия, поэтому были вытеснены бензодиазепинами. Барбитураты используют как препараты длительного действия (фенобарбитал), так и препараты кратковременного действия (тиопентал натрия, гексенал). Они угнетают ЦНС, вызывают сонливость и снижение умственной активности. Подавляют тонус симпатической нервной системы, угнетают дыхательный центр, обладают кардиодепрессивным эффектом (развивается гипотензия), при длительном использовании оказывают иммуносупрессивное действие (высок риск развития инфекционного поражения легких).

Однако препараты данной группы обладают выраженным противосудорожным эффектом, снижают внутричерепное давление и потребление кислорода головным мозгом (на 40–50 % от исходного). Длительность эффекта препаратов определяется дозой и продолжительностью введения.

Использование барбитуратов требует строгого мониторинга гемодинамики и газообмена. При продолжительном применении необходима адекватная волевическая поддержка и применение кардиотонических препаратов.

Гексенал и *тиопентал натрия* используются при проведении глубокой седации. При внутривенном болюсном введении детям эти препараты назначают в дозе 3–5 мг/кг в виде 1%-ного раствора, при постоянном внутривенном введении — 2–5 мг/кг/ч. Препараты можно использовать ректально в виде 10%-ного раствора в дозе 15–20 мг/кг (не управляемый путь введения!); внутримышечные инъекции болезненны. Вследствие достаточно длительного периода полувыведения гексенал и тиопентал натрия хорошо накапливаются в организме; способны менять интенсивность метаболизма других препаратов. *Фенобарбитал* широко используют в неонатологии, начальная доза — 5–10 мг/кг внутривенно, медленно; повторная — 5 мг/кг, каждые 12 часов (опасность кумуляции!), можно назначать в дозе 1–2 мг/кг *per os*. Внутримышечно не используется.

Нейролептики показаны при наличии тошноты, рвоты или упорной икоте. Способны снижать уровень спонтанной активности ЦНС; не вызывают привыкания; могут быть использованы у больных с внутричерепной гипертензией. В настоящий момент для седации у детей практически не применяются.

Этомидат для седации не используется по причине супрессии функции коры надпочечников и повышенного риска инфекционных осложнений у пациентов в условиях ОИТР.

Подводя итог вышесказанному, отметим — для достижения оптимальных уровней седации, амнезии, снижения беспокойства и анальгезии в практике ОИТР должны использоваться как седативные, так и анальгетические препараты. В условиях ОИТР именно боль, а не неадекватная седация, часто является основной причиной беспокойства и волнения ребенка, а также десинхронизации с аппаратом ИВЛ. Таким образом, использование седативных препаратов не снимает необходимость использования анальгетиков. Чаще всего применяют опиаты. Комбинация седативных препаратов и анальгетиков (аналгоседация) является базовой терапией в решении данных проблем.

ОСНОВЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Нейрофизиология боли

Боль — системная реакция организма, направленная на его защиту от повреждения. Есть и другие определения данного понятия: боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах та-

кого повреждения. В эволюционном плане этот феномен связан с выживанием организма. Вообще, чувство боли — это сложный комплекс и интегративная познавательная функция, нечто большее, чем просто передача ноцицептивных сигналов с периферических болевых рецепторов к ЦНС. Боль весьма субъективна, зависит от личного опыта и во многом интегрируется с другими функциями, например с такими как зрение и слух.

На восприятие и интерпретацию болевых импульсов влияют различные факторы, среди которых особое значение имеют: беспокойство, страх, возбуждение, беспомощность, бессонница, уровень культуры, опыт предшествующего болевого синдрома, социально-экономическое состояние больного. Необходимо помнить, что иногда эти факторы оказывают большее влияние, чем сама операция или травма.

Значительная роль в формировании боли принадлежит ЦНС. Боль как физиологическое явление следует разделить на три этапа: импульсацию с раздражаемых рецепторов; реакцию центральных структур мозга и эфферентные механизмы боли в виде комплекса вегетативных и двигательных реакций, которые влияют на все жизненно важные и вспомогательные функции организма.

Теория специфичности боли предполагает, что боль — это независимое ощущение со своим собственным специализированным нервным аппаратом из рецепторов, проводящих путей и центров. Согласно этой теории имеются особые *рецепторы с очень высоким порогом, которые возбуждаются только стимулами, повреждающими или грозящими повредить окружающую ткань*. Такие рецепторы называют **ноцицепторами**, а активируемые ими нейронные структуры — *ноцицептивной системой* (от лат. *posere* — повреждать, *serere* — воспринимать). Соответственно рецепция, проведение и центральная нервная обработка повреждающих сигналов составляют *ноцицепцию*.

Ноцицепторы подразделяются:

1) на *механорецепторы* — имеются на всех поверхностях тела и на всех оболочках, сигнализируют о целостности тканей;

2) *хеморецепторы* — запрограммированы на повреждение метаболизма клеток, улавливают тончайшие биохимические сдвиги и через серотонин, катехоламины и другие медиаторы передают сигналы на более высокий уровень;

3) *термические рецепторы* — ассоциируются с тонкими миелинизированными (А-дельта) и немиелинизированными (С) волокнами первичных афферентных нейронов.

Теория интенсивности и распределения импульсов исходит из того, что боль возникает всегда, когда интенсивность стимуляции низкопороговых механо- и терморецепторов превышает определенный уровень. По теории интенсивности, ноцицептивные стимулы вызывают особо высоко-

частотные вспышки импульсации низкопороговых рецепторов, а теория распределения импульсов предполагает особый характер импульсации, отличный от возникающего в ответ на безвредный импульс. Нельзя исключить и того, что верны обе теории.

Кроме вышеперечисленных теорий, существует **теория «входных ворот»**. Она полагается не только на периферическую стимуляцию и передачу импульса, но также на модуляцию и трансмиссию на уровне спинного мозга и центральных структур. Эти пути передачи и рецепция развиваются на ранних этапах развития плода, являются необходимыми, и они вполне сформированы к моменту рождения ребенка. Развитие нисходящих ингибирующих путей ноцицептивных и вставочных нейронов задних рогов спинного мозга и ствола головного мозга происходит в последнем триместре гестации и полного развития достигает к 1–3 годам жизни.

Управление болью может быть постигнуто лучше, если использовать понятия «афферентные механизмы боли» и «нисходящая модуляция боли». Боль может управляться путем снижения чувствительности в зоне повреждения (применение ингибиторов простагландинов или местных анестетиков), а также модуляцией передачи ноцицептивных сигналов через ЦНС (транскутанная электростимуляция, опиоиды или местные анестетики) и повышением эмоциональной устойчивости пациента (антидепрессанты, гипнотики, амнестетики или стимуляторы).

Рассматривая боль и обезболивание, необходимо остановиться на некоторых терминах. **Болевой порог** — наименьшая интенсивность раздражения, при котором оно воспринимается как болевое. **Болевая толерантность** — наивысшая интенсивность боли, которую способен вынести данный человек. **Аллодиния** — патологическое состояние, при котором не повреждающее раздражение воспринимается как болевое (характерна для нейропатических болевых синдромов в виде термической или механической аллодинии). **Анальгезия** (от греч. an — отрицание, algesis — ощущение боли) — отсутствие боли в ответ на обычно болезненное раздражение, достигается на периферическом и/или центральном уровне. Не стоит путать анальгезию и анестезию — утрату различных видов чувствительности.

Центральная боль — боль предположительно генерируется спинным или головным мозгом за счет периферического повреждения нерва, или герпетической невралгии, или за счет повреждения ЦНС (нарушение мозгового кровообращения, травма спинного мозга). **Отраженная боль** — болевые ощущения в зоне, удаленной от места повреждения. **Фантомная боль** — болевые ощущения в части тела, которая была удалена оперативным путем (истинные фантомные боли развиваются редко, но отличаются упорным характером и резистентностью к терапии).

Выделяют два основных типа боли:

1. **Эпикритическая** — острая боль, быстро осознается, легко детерминируется и локализуется, к ней быстро развивается адаптация, она продолжается не дольше, чем действие стимула; филогенетически более молодая. Передается по афферентной системе в зрительный бугор, откуда проецируется преимущественно в первую соматосенсорную зону коры головного мозга.

2. **Протопатическая** — грубая боль, осознается медленнее, плохо локализуется и детерминируется, сохраняется длительное время, к ней практически не возникает адаптации; более древняя в эволюционном плане и менее совершенная как сигнал опасности. Передается в сетчатое образование (ретикулярную формацию), откуда проецируется преимущественно во вторую соматосенсорную зону коры мозга.

Некоторые исследователи выделяют соматическую и висцеральную боль. **Соматическая боль** передается чувствительными нервами, может быть *острой, тупой, ноющей*; имеет четкую локализацию. Если она возникает в коже — ее называют *поверхностной*; если в мышцах, костях, суставах или соединительной ткани — *глубокой*. Поверхностная боль (укол кожи иглой) представляет собой «яркое», легко локализуемое ощущение, которое с прекращением стимуляции быстро угасает. За этой «ранней» болью часто следует «поздняя» с латентным периодом 0,5–1 с. «Поздняя» боль по характеру тупая (ноющая), ее труднее локализовать, она медленнее угасает. Глубокая боль — тупая, как правило, локализуется трудно, имеет тенденцию к иррадиации в окружающие ткани. Наиболее яркие примеры — это острые, подострые и хронические боли в суставах.

Висцеральная боль передается вегетативными волокнами, возникает при поражении внутренних органов (мочевого пузыря, почечной лоханки и т. д.), не локализована и широко иррадирует. Воспринимается как диффузная, глубокая, сжимающая, схваткообразная. Часто сопровождается вегетативными симптомами (тошнота, рвота, потоотделение). Клиническими примерами могут служить спазмы или сильные сокращения гладких мышц внутренних органов, ишемия. Висцеральную боль от соматической отличают три основные характеристики:

- недостаточность сигнального значения;
- неполноценность в формировании адаптивного поведения;
- неадекватность вегетативного обеспечения болевой реакции запросам поврежденного органа и организма в целом.

Протопатический характер висцеральной боли обусловлен не только ее хеморецепторной природой, но и следующими основными отличительными чертами в организации афферентных систем:

1. Принцип множественности и многосегментарности афферентных путей, идущих в нескольких нервных стволах и сплетениях и входящих в ЦНС на разных уровнях.

2. Наличие прямых сегментарных и окольных путей с множественными переключениями, например в периферических вегетативных и спинальных ганглиях, в интрамуральных сплетениях.

3. Принцип «двусторонней воронки» — перекрытие в одном органе афферентных путей, идущих в разные отделы ЦНС, и перекрытие путей от нескольких органов в одной мозговой структуре.

Подводя итог вышесказанному, необходимо отметить, что наличие во всех областях мозга широкой конвергенции и взаимодействия соматических и висцеральных афферентных систем позволяет предположить принципиальное единство центральных механизмов регуляции болевой чувствительности.

Кроме перечисленных типов боли, выделяют и **нейропатическую (нейрогенную) боль** — когда причину боли найти не удастся. В основе нейропатической боли лежат патологические (абберантные) соматосенсорные процессы в периферической или центральной нервной системе. Такая боль часто является одним из последствий травмы центрального или периферического отделов нервной системы с потерей восходящих соматосенсорных функций (обусловлена изменениями воспринимающей системы и потерей спинального тормозного контроля). Примером могут служить боли при невралгии тройничного нерва, постгерпетическая невралгия, фантомные боли. Нейропатическая боль характеризуется как жгучая, стреляющая, как удары электрического тока. Отличается высокой интенсивностью, значительной продолжительностью и резистентностью к большинству современных анальгетиков. Механизмы нейрогенной боли полностью отличаются от механизмов физиологической (ноцицептивной) боли.

Нейрогенная боль может быть как постоянной, так и пароксизмальной. Для нее характерны следующие признаки:

- сочетание боли с сенсорным дефицитом;
- аллодиния (боль, возникающая при не болевой стимуляции) и гиперальгезия (гиперответы на обычные болевые стимулы);
- гиперпатия (извращение чувствительности с повышением порога восприятия, отсутствием точной локализации неприятных ощущений, тенденцией к иррадиации, длительным последействием; возникает при неполном перерыве смешанных и чувствительных нервов, при поражении таламуса или задних столбов спинного мозга);
- отраженная боль и патологическая иррадиация;
- боль «взвинчивающего» характера;
- наличие боли после прекращения болевой стимуляции.

Болевая иррадиация и расширение рецептивных полей могут быть обусловлены патологическими изменениями нейронов заднего рога, воспринимающих ноцицептивную информацию.

Боль может быть **острой** (ожог кожи) — развивается одновременно с повреждением, ее сила зависит от интенсивности травмы, после устранения повреждения она быстро исчезает. Этот вид боли обычно хорошо купируется анальгетиками. Задержка с лечением первичного поражения или неадекватная терапия могут способствовать развитию хронической боли. Устойчивые и рецидивирующие формы боли называют **хронической** болью. Она обычно определяется по продолжительности болевого ощущения — свыше 3 месяцев. Не имеет полезного биологического значения.

Подводя итог вышесказанному, необходимо подчеркнуть — *механизмы боли и ее контроля при различных болевых синдромах весьма отличаются*. Это требует выбора рациональной терапии ноцицептивной, нейропатической, воспалительной боли, боли при онкологических заболеваниях. Боль не является синонимом ноцицепции, и хотя при этом чаще всего возникают болевые ощущения, боль может возникнуть и в отсутствии ноцицепции.

ПРОВЕДЕНИЕ НОЦИЦЕПТИВНЫХ СИГНАЛОВ

Проведение всех сигналов в организме осуществляется по нервным волокнам. Эти волокна различаются как морфологически, так и функционально. Передача нервного импульса по волокну идет с определенной частотой электрического разряда. Частота как бы кодирует информацию о разрушающем агенте. В ЦНС происходит расшифровка сигнала и формирование ответной реакции. Специфических болевых нервных проводников нет, есть нервные проводники, улавливающие разрушительное воздействие, и им помогают хемо-, тепло- и тактильные проводники. *H. S. Gasser* и *H. Grundfest* (1939) предложили классификацию нервных волокон, представленную в табл. 8.

Таблица 8

Классификация нервных волокон (по *H. S. Gasser* и *H. Grundfest*, 1939)

Тип волокна	Функции	Средний диаметр (мкм)	Скорость проведения (м/с)
A _α	Первичные афференты мышечных веретен, двигательные волокна скелетных мышц	15	100 (70–120)
A _β	Кожные афференты прикосновения и давления	8	50 (30–70)
A _γ	Двигательные волокна мышечных веретен	5	20 (15–30)
A _δ	Кожные афференты температуры и боли	< 3	15 (12–30)
B	Симпатические преганглионарные волокна	3	7 (3–15)
C	Кожные афференты боли. Симпатические постганглионарные волокна. Немиелинизированные	1	1 (0,5–2)

В принципе, периферическое проведение ноцицептивных сигналов можно приписать только двум типам нервных волокон — тонким *миелинизированным* (А δ — в основном проводят эпикритическую, первичную, точно локализованную боль) и *немиелинизированным* (С — в основном отходят от внутренних органов, в этих волокнах кодируется интенсивность действия ноцицептивного стимула, они передают протопатическую, нелокализованную, «тупую» боль).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БОЛИ

При повреждающем раздражении на периферии происходит местное высвобождение химических веществ — альгогенов, которые можно разделить на три группы. Первую группу составляют *тканевые альгогены*, выделяющиеся во внеклеточную среду при повреждении мембран тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, АТФ), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (ИЛ-1, ФНО), эндотелия (ИЛ-1, ФНО, эндотелины, простагландины, NO).

Вторая группа — это *альгогены плазмы крови* (брадикинин, каллидин), которые выделяются из крови и поступают в ткани, увеличивая реактивность периферических ноцицепторов области повреждения к болевым стимулам. И третья группа — *альгогены, выделяющиеся из периферических окончаний С-ноцицепторов* (субстанция Р, нейрокинин А, кокальцигенин).

Отметим, что аденозин, норадреналин, фосфолипиды, ионы водорода и калия, субстанция Р (периферический болевой трансмисмиттер, формирующий в ноцицептивных нейронах заднего рога спинного мозга длительный возбуждающий постсинаптический потенциал) могут увеличивать реактивность периферических ноцицепторов к болевым стимулам. Фосфолипиды расщепляются фосфолипазами до арахидоновой кислоты, а затем при участии циклооксигеназы (простагландинсинтетазы) и липооксигеназы образуют простагландины и лейкотриены.

Простагландины E₁, E₂, I₂ и лейкотриены B₄ снижают порог ноцицепции, а также потенцируют альгогенный эффект брадикинина и гистамина. Брадикинин и другие цитокины стимулируют миграцию лейкоцитов и синтез простагландинов. Простагландиновая, серотониновая и аденозиновая альгезия формируются через повышение циклической АМФ. Лейкотриен B₄ действует путем активации нейтрофилов, моноцитов и другого лейкотриена — 15S HETE. Фармакологическое воздействие на эти местные факторы может осуществляться через ингибирование простагландинов (парацетамол, ибупрофен, диклофенак), которые могут погасить или снизить передачу боли.

Первый выделенный медиатор боли — *гистамин*, действует в течение 1–2 суток. Затем включается калликреин-кининовая система: брадикинин, серотонин, энтерокинины и др., а также катехоламины и простагландины

(ПГЕ₁ сенсibiliзирует рецепторы боли, а F_{2α} действует на них антагонистически). Ацетилхолин также участвует в проявлении болевого феномена (гипоксия, низкое рО₂ вызывают болевой синдром, скорее всего, за счет биологически активных веществ). Самые сильные боли — это ишемические.

Болевые сигналы с периферии поступают в **дорзальные (задние) рога спинного мозга** (*substantia gelatinosa*), куда собираются все чувствительные волокна. Вставочные нейроны задних рогов возбуждаются вследствие поступившего сигнала, и происходит выброс возбуждающих аминокислот (глутамат) и субстанции Р (является пептидом из 11 аминокислот). *Субстанция Р — это трансмиттер боли, который облегчает ноцицептивную передачу.* Интересно, что субстанция Р подавляется капсаицином — веществом, содержащемся в красном перце, и это объясняет вкусовую «анестезию», которая следует после начальных обжигающих ощущений от пищи с этой приправой.

Глутамат взаимодействует с рецепторами АМПК (амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-проприоновая кислота) и NMDA (N-метил-D-аспартат). Субстанция Р реагирует с нейрокинин-1-рецепторами постсинаптической мембраны. Считается, что активация NMDA-рецепторов ответственна за гипералгезию («взвинчивание» боли) и некоторые изменения при нейропатиях.

Оксид азота (NO) — внесинаптический медиатор, свободно проникающий через клеточную мембрану. Повышение его активности в задних рогах спинного мозга имеет место на фоне воздействия сильного ноцицептивного стимула. Выделяясь из нейронов задних рогов, оксид азота взаимодействует с центральными терминалями С-ноцицепторов и усиливает выброс из них глутамата и нейрокининов.

Вместе с тем ноцицептивный импульс может быть ингибирован или полностью заблокирован на уровне вставочных нейронов задних рогов спинного мозга, если последние загружены «безболевой» информацией с периферических нервных окончаний. Стимуляция периферических нервов большого диаметра, таким образом, может эффективно блокировать ноцицептивную информацию с периферии, что и является принципиальной основой для метода чрескожной стимуляции нервов электротоком (TENS). Это так называемая теория «входных ворот», разработанная нейрофизиологами *R. Melzack* и *P. Wall* в 1965 г.

В задних рогах спинного мозга образуются и болевые тракты: *спиноталамический* — более древний, заканчивается в зрительном бугре и *спинокортикальный* — заканчивается в коре головного мозга; имеется перекрест до зрительного бугра и коры мозга. Таким образом, спинной мозг это своего рода повышающий трансформатор, где происходит увеличение потенциала болевого раздражителя. Большие пирамидальные клетки спинного мозга (*substantia gelatinosa*) — увеличивают чувствительность и зна-

чимость сигнала. Это точка приложения морфина, промедола, кетамина и даже фторотана. Незаблокированный ноцицептивный импульс по этим путям передается в ЦНС. Несколько зон ЦНС в дальнейшем подавляют болевую передачу, включая медиальный и латеральный пучок ретикулярной формации, ядра спайки продолговатого мозга, периакведуктальное серое вещество, таламус и кору головного мозга.

Ретикулярная формация — скопление серого вещества в стволе мозга, важная интегративная область неспецифической системы. Функционально делится на восходящую и нисходящую; имеет много различных эфферентных связей: нисходящих к спинному мозгу и восходящих через неспецифические таламические ядра к коре больших полушарий, гипоталамусу и лимбической системе. Функции ретикулярной формации полностью не изучены, но считается, что ее роль сводится к следующему:

- контролирует импульсы спинного мозга, не позволяя ему «взвинтить» болевой поток;

- осуществляет регуляцию возбудимости коры, активное угнетение ретикулярной формации (нейролептики, седативные препараты) вызывает летаргию (сон), но это лишает организм многих адаптивных реакций;

- придает аффективно-эмоциональные аспекты сенсорным импульсам, особенно болевым, за счет передачи афферентной информации в лимбическую систему;

- участвует в двигательной регуляции, особенно связанной с так называемыми жизненно важными рефлексам (кровообращение, дыхание, глотание, кашель и чихание), требующими координации нескольких афферентных и эфферентных систем;

- принимает участие в регуляции позы и целенаправленности движений.

Таламус (*thalamus opticus*) — древнейший центр болевой чувствительности. Считается входными воротами и распределительным пунктом, через которые все афферентные системы получают доступ к филогенетически более молодым церебральным структурам, обеспечивающим осознание сенсорных стимулов и сознательное целенаправленное поведение. Является главным «болевым» центром организма, в котором перекрещиваются или замыкаются все виды болевой чувствительности. Здесь заканчивается *tractus spinothalamicus*, происходит сортировка сигналов и передача их на другие структуры. На данном уровне работают наркотические анальгетики, кетамин, фторотан и ненаркотические анальгетики.

Кора головного мозга — проводит интерпретацию поступающих сигналов, их анализ и синтез. Таламус соединен как восходящими, так и нисходящими аксонами с двумя корковыми зонами: S_I и S_{II} (первая и вторая соматосенсорные зоны). Первая расположена на постцентральной извилине непосредственно позади глубокой борозды, вторая лежит на верх-

ней стенке боковой борозды, разделяющей теменную и височную доли. Здесь заканчиваются пути от кожных покровов и внутренних органов. Эти зоны связаны с другими частями ЦНС. *Лобные доли* определяют отношение человека к боли, т. е. ее эмоциональную окраску.

Лимбическая система ответственна за вегетативные реакции, это висцеральный мозг, обуславливает эмоциональный настрой человека и побуждение к действию (т. е. мотивации и эмоции), участвует в процессах обучения и запоминания. Состоит из филогенетически древних отделов переднего мозга и их производных — подкорковых структур. К корковым областям лимбической системы относятся: гиппокамп, парагиппокамповая извилина, поясничная извилина и филогенетически старые структуры обонятельного мозга. К подкорковым структурам относятся: миндалина, септальные ядра и переднее таламическое ядро.

Афферентные и эфферентные связи структур лимбической системы как между собой, так и с другими отделами головного мозга чрезвычайно разнообразны. Наиболее выражены связи с гипоталамусом и через него — со средним мозгом. Для лимбической системы очень характерны многочисленные цепи возбуждения. Она сообщается с новой корой в области лобной и височной долей. Лимбическая система контролирует эмоциональное поведение, управляя таким образом всей совокупностью внутренних факторов, мотивирующих деятельность человека:

1. Обеспечивает усовершенствование приспособления организма к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды.

2. Проводит оценку сенсорной информации в соответствии с эмоциональным состоянием.

3. Отвечает за приобретенное мотивационное поведение.

4. Сопоставляет поступающую сенсорную информацию с информацией, накопленной в процессе жизненного опыта (т. е. с памятью), в результате чего происходит запуск тех эмоциональных поведенческих реакций, которые в прошлом оказались полезными в аналогичных условиях.

Под *эмоциями* понимают наши чувства, настроения и их проявления в поведении и реакциях с участием вегетативной и эндокринной систем. Распространенное эмоциональное нарушение — это состояние тревоги. Для него характерно беспокойство и возбуждение, повышенная двигательная активность, а также вегетативные расстройства, такие как потливость, тахикардия, экстрасистолия, гипертензия и др.

Вегетативная нервная система иннервирует гладкую мускулатуру всех органов, в том числе сердца и желез, отвечает за нервную регуляцию внутренней среды, не находится под непосредственным контролем со стороны сознания. Подразделяется на симпатический и парасимпатический отделы. Активация симпатического отдела идет за счет болевых раздражителей; парасимпатический активизируется анаболическими процессами.

Эффекты, связанные с влиянием этих отделов на различные органы (прил. 2), хорошо изложены в учебниках физиологии. Но необходимо отметить, что *адреналин и норадреналин могут потенцировать болевой синдром* (особенно адреналин).

АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ СИСТЕМЫ

Организм обладает целым рядом возможностей снижения активности своих центральных ноцицептивных систем. Эндогенное подавление боли связывают с обнаруженными в начале 70-х гг. прошлого века *опиатными рецепторами* и связывающихся с ними *лигандами*, вырабатываемыми самим организмом — эндогенными опиоидами (эндорфинами, метионин- и лейцин-энкефалинами, динорфином). Опиоидные рецепторы располагаются по всему организму, но наибольшее их скопление находится в нейрональных структурах головного и спинного мозга. Эндогенные опиоиды образуются из прогормонов, каждый из которых кодируется отдельным геном.

Эндорфины, энкефалины, динорфин — нейромедиаторы, имеющие пептидную структуру (эндогенные опиоидные пептиды — ЭОП), вырабатываются в тканях организма и, реагируя с опиатными рецепторами, подавляют чувство боли, а также меняют ряд вегетативных и эмоциональных реакций. Их действие высокоспецифично. ЭОП включают свыше 20 веществ с опиатоподобной активностью; они не имеют специфичности к какому-то определенному типу рецепторов. Интенсивность их синтеза зависит от состояния клеточной (нейрональной) активности. После связывания с опиатными рецепторами инактивируются специфическими и неспецифическими пептидазами.

Энкефалины обнаруживаются в различных отделах ЦНС: коре, таламусе, гиппокампе, стволе; помимо анальгетического эффекта стимулируют запоминание и устраняют амнезию. **Эндорфины** — более крупные пептиды, распространены менее широко, являются предшественниками метионин-энкефалинов, а лейцин-энкефалин является компонентом динорфина. С увеличением содержания эндорфинов в плазме крови и ликворе связывают положительные эмоции, формируемые при физической нагрузке (при беге и т. п.).

Анальгетический эффект ЭОП может осуществляться тремя путями: 1) торможение соматосенсорных афферентных путей в задних рогах спинного мозга; 2) таким же торможением на супраспинальном уровне; 3) активацией нисходящих тормозных влияний. Большую роль в регуляции выброса эндогенных опиатов играет гипофиз и лимбическая система. Необходимо отметить, что анальгетический эффект ЭОП снижается при одновременном введении простагландинов, солей кальция, циклических нуклеотидов, ноотропов.

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

В настоящее время к опиоидным рецепторам относят: мю-, каппа- и дельта-рецепторы (μ , κ и δ). Данные рецепторы различаются по конфигурации, анатомическому расположению, сродству к определенным лигандам и типу боли, которую они преимущественно подавляют. Сигма-рецепторы (σ) теперь не относят к истинным опиоидным, т. к. они имеют высокое сродство к фенциклидину и кетамину, а также не подвержены реверсии налоксоном. Агонисты опиоидных рецепторов обладают выраженными болеутоляющими свойствами. Способны вызывать угнетение дыхания. Анальгезия и угнетение дыхания возрастают пропорционально увеличению вводимой дозы. Агонисты опиоидных рецепторов считаются одной из самых опасных групп лекарственных средств, вызывающих возникновение зависимости.

Дифференциация на агонисты и антагонисты — основа фармакологии рецепторов. *Полные агонисты* при связывании с рецепторами вызывают максимально возможный ответ. *Парциальные (частичные) агонисты* имеют малую внутреннюю активность, обладают антагонистическими свойствами, т. к. связываясь с рецептором, блокируют присоединение полного агониста к рецептору. Они активируют рецепторы, но слабее, и вызываемая ими реакция не достигает большей выраженности. *Антагонисты* связываются с рецепторами, но не активируют их. В роли антагонистов могут выступать и парциальные агонисты. *Агонист-антагонисты* активируют одну группу опиоидных рецепторов, действуя как полный или парциальный агонист, а другую — блокируют, подобно антагонистам.

Мю-рецепторы создают супраспинальную анальгезию, действуют на уровне структур головного (III–IV слои коры, таламус, периакведуктальное серое вещество) и спинного мозга (*substantia gelatinosa*). Для возникновения анальгезии должно быть занято около 25 % рецепторов. Выделяют μ_1 - и μ_2 -рецепторы:

– μ_1 -рецепторы обладают высоким сродством к опиоидам и связаны с супраспинальной анальгезией, играют роль в развитии физической зависимости;

– μ_2 -рецепторы обладают более низким сродством к опиоидам, ответственны за характерные для опиоидов побочные эффекты — респираторную депрессию, угнетение перистальтики желудочно-кишечного тракта, брадикардию, седацию.

Агонисты μ -рецепторов: β -эндорфин, мет-энкефалин, морфин и морфиноподобные соединения (фентанил, промедол, кодеин). Могут вызывать следующие *эффекты*: супраспинальную анальгезию, физическую зависимость, респираторную депрессию, брадикардию, угнетение перистальтики кишечника, умеренную седацию; помимо этого может наблю-

даться миоз (сужение зрачка), гипотермия, эйфория и состояние каталепсии, снижение чувствительности барорецепторов, увеличение тонуса гладкой мускулатуры уретры, желчевыводящих и панкреатических путей. *Антагонист* — налоксон.

Каппа-рецепторы располагаются в головном (гипоталамус, периаквадуктальное серое вещество) и спинном мозге (substantia gelatinosa). Этот вид рецепторов изучен недостаточно. Выделяют κ_1 -, κ_2 - и κ_3 -рецепторы. κ_1 -Рецепторы обеспечивают спинальную, а κ_3 — супраспинальную анальгезию. *Агонисты*: морфин, пентазоцин, буторфанол, динорфин. *Эффекты*: спинальная анальгезия, выраженное седативное действие (возможно с минимальным влиянием на дыхание), миоз, угнетение высвобождения АДГ; возможно снижение аппетита. Не вызывают эйфории, риск развития физической зависимости не велик. *Антагонист* — налоксон.

Дельта-рецепторы — локализуются преимущественно в головном мозге (ядра моста, глубокие слои коры), большая плотность отмечается и во внешних слоях задних рогов спинного мозга; могут располагаться в одном комплексе с μ -рецепторами. Опосредуют спинальную и супраспинальную анальгезию и феномен анальгезии, вызванной стрессом. *Агонисты*: энкефалины (избирательных агонистов не существует). *Эффекты*: анальгезия (существенного уровня не достигает); эйфория, возможно, галлюцинации; физическая зависимость; тахипноэ и/или диспноэ, депрессия дыхания; умеренное расширение зрачка; тошнота, подавление моторики ЖКТ, возможно, выброс гистамина. *Антагонист* — налоксон.

Сигма-рецепторы — точное расположение неизвестно, считается, что в большом количестве они представлены в коре лобных долей, полосатом теле, оливе. По существующему мнению, не являются истинными опиатными рецепторами, т. к. их эффект не реверсируется даже большими концентрациями налоксона. *Агонисты*: фенциклидин, пентазоцин, кетамин. *Эффекты*: дисфория и галлюцинации, увеличение вазомоторной активности, тахикардия, тахипноэ и респираторная депрессия, артериальная гипотензия, мидриаз.

На основании вышесказанного следует отметить, что *анальгетический эффект прежде всего опосредован μ - и κ -рецепторами*, но в большей степени μ -рецепторами. Активность центральных анальгетиков по отношению к опиоидным рецепторам и фармакологические эффекты стимуляции рецепторов представлены в табл. 9 и 10.

Таблица 9

Действие анальгетиков по отношению к опиоидным рецепторам

Препарат	Тип рецептора		
	μ	κ	δ
Morphine, Fentanyl, Meperidine, Codeine	Агонист	Агонист	Минимальный эффект
Naloxone	Антагонист	Антагонист	Антагонист
Pentazocine	Частичный антагонист	Агонист	Агонист
Butorphanol	Частичный антагонист	Агонист	Частичный агонист
Nalbuphine	Антагонист	Агонист	Минимальный эффект
Buprenorphin	Частичный агонист	Частичный агонист	Антагонист

Таблица 10

Эффекты фармакологической стимуляции опиоидных рецепторов

Эффект	Тип рецептора			
	μ_1	μ_2	δ	κ
Супраспинальная анальгезия	Да	Нет	Только в высоких дозах	Нет
Спинальная анальгезия	Да	Да	Да	Да
Поведение	Эйфория	Нет	Нет	Седация
Вентиляция	Нет	Депрессия	Нет	Депрессия
Зрачки	Миоз	Нет	Нет	Миоз
Зависимость	Да	Нет	Да	Нет
Кишечник	Нет	Ингибирование	Эндотоксиновый шок	Нет

Морфин и подобные ему опиаты являются μ -агонистами, а препараты, которые блокируют действие опиатов на μ -рецептор, например налоксон, являются антагонистами. Опиоиды, широко применяемые при лечении болевого синдрома, являются μ -агонистами (морфин, промедол, фентанил, кодеин). Все μ -агонисты активно подавляют ноцицептивные реакции, вызываемые термическими, механическими, электрическими или химическими раздражителями, в клинических условиях высокоэффективны и при хроническом болевом синдроме. При длительном применении развивается тяжелая форма психической и физической лекарственной зависимости. κ -Агонисты более селективны к боли в результате механической стимуляции, приводят к большей сомноленции и дисфории, но, возможно, вызывают меньшую респираторную депрессию.

Все мощные опиоидные агонисты могут приводить к толерантности, физической и психической зависимости. Это ведет к увеличению экви-

анальгетической дозы препарата для достижения максимального эффекта. *Длительное использование μ -агонистов может увеличить чувствительность пациента к действию σ -агонистов.* Доказано, что местные анестетики, α_2 -агонисты — потенцируют действие μ -опиоидов, особенно в случаях лечения хронической боли, когда высока вероятность появления устойчивости. Агонисты α_2 -рецепторов (клонидин) могут потенцировать действие морфина при купировании острой боли и при лечении хронических болевых состояний. Кроме того, клонидин (Гемитон, Клофелин) вызывает седацию и гипотонию.

Помимо этого, некоторые вещества, например *АКТГ и кортикостероиды уменьшают анальгетическую активность экзогенных опиатов, снижают порог болевой чувствительности* и тем самым обостряют ощущение боли.

ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Достоверных показателей интенсивности боли нет. Разработкой этой очень важной проблемы занимается Международная ассоциация по изучению боли (IASP), которая выделяет пять характеристик боли:

- локализация;
- пораженные системы;
- временные характеристики;
- интенсивность и время начала боли;
- этиология.

Оценка степени выраженности боли должна быть стандартом послеоперационного лечения ребенка. При решении о степени выраженности боли проводится опрос ребенка; оценивается его поведение (выражение лица, плач, поза), показатели гемодинамики (АД, ЧСС), частота дыхания. Обязательно используются шкалы объективизации и измерения степени боли.

Для оценки интенсивности боли используются три шкалы: 1) шкала визуальных аналогов; 2) цифровая шкала; 3) шкала категорий. Данные шкалы можно использовать, если ребенок способен к общению, т. е. они применимы у детей старше 6–10 лет. Дети этого возраста уже могут отметить такие характеристики, как:

- нет боли (у ребенка раннего возраста нет беспокойства);
- легкая боль (ребенок раннего возраста хнычет);
- умеренная боль (ребенок раннего возраста плачет);
- сильная боль (у ребенка раннего возраста выраженный плач);
- очень сильная боль (ребенок раннего возраста кричит).

При оценке интенсивности боли по 10-балльной цифровой шкале адекватным можно признать обезболивание, когда ребенок набирает не более 3 баллов.

Оценка выраженности болевого синдрома у детей раннего возраста весьма затруднена. Они *могут скрывать чувство боли* по достаточно банальным причинам: боязнь инъекций; привычка к имеющейся боли; некоторые дети могут считать, что окружающий их медперсонал знает, что у них есть боль; некоторые дети не испытывают доверия к работающему с ними персоналу и поэтому не признаются в наличии боли. Оценивая болевой синдром, анестезиолог также должен учитывать следующее:

- девочки более чувствительны к боли, чем мальчики;
- дети раннего возраста дают более выраженный ответ на боль, чем старшие дети;
- дети со сниженной общей адаптацией и эмоциональные дети более чувствительны к болевым раздражителям;
- медицинские процедуры, связанные с болевыми ощущениями, у детей часто ассоциируются с наказанием и/или насилием (может развиваться чувство вины за свое «плохое» поведение).

Необходимо отметить, что становление процессов понимания боли у детей зависит от возраста (табл. 11).

Таблица 11

Становление процесса понимания боли у детей (по McGrath, K. Craig, 1989)

Возраст	Восприятие боли ребенком
0–3 мес	Неявное понимание боли. Память на боль не имеет решающего значения. Преобладает реакция на раздражение
3–6 мес	Реакция на боль сопровождается плачем
6–18 мес	Явное понимание возможного болевого раздражения. Словесное определение боли. Локализация некоторых видов боли
До 6 лет	Боязнь боли, концентрация мысли на ней, эгоцентризм, «специфическая» логика
7–10 лет	Концентрирует свою деятельность на основе детского понимания окружающей обстановки. Использует поведенческую психологическую стратегию
Старше 11 лет	Формально логическое мышление на основе абстрактного мышления. Увеличивает использование ментальной психологической стратегии

Как ориентир у детей можно использовать шкалу оценки боли, разработанную *Hannallak et al.* в 1991 г. (табл. 12) или шкалу, разработанную *W. Buttner et al.* в 1990 г., для детей от 1 года до 4 лет (прил. 3). Количественно оценить болевой синдром можно у детей, начиная с 3-летнего возраста. С 5-летнего возраста дети могут выразить имеющуюся у них боль с помощью цифровых шкал от 0 до 5, а старшие дети — и от 0 до 10 (рис. 3). Иногда у детей наблюдаются отличительные признаки, указывающие на локализацию боли: вынужденное положение, фиксация конечностей. Нужно отметить, что изменение поведения и физиологических параметров может быть обусловлено и другими причинами, а не болью (страх, беспокойство и т. п.), *абсолютных признаков — индикаторов боли нет.*

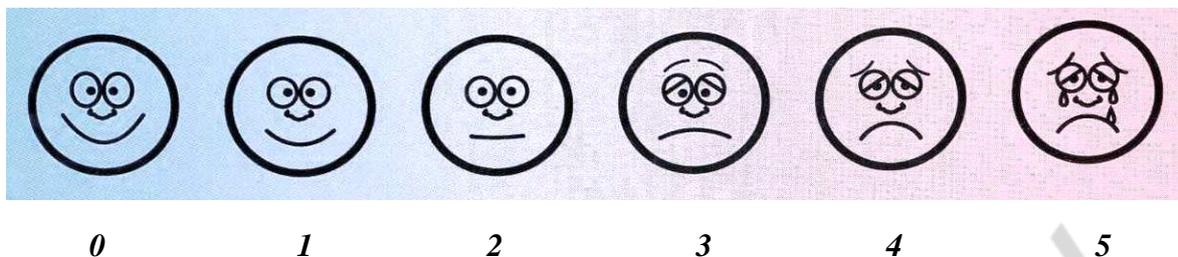


Рис. 3. Шкала мимической оценки боли:
 0 — боли нет; 1 — легкая боль; 2 — умеренная боль; 3 — сильная боль; 4 — очень сильная боль; 5 — невыносимая боль

Таблица 12

Шкала оценки боли (Hannallak et al., 1991)

Показатель	Отклонение показателя	Баллы
Систолическое АД	< 10 % от контроля	0
	11–20 % от контроля	1
	≥ 21 % от контроля	2
Плач	Нет плача	0
	Плачет, но реагирует на TENS, на прикосновение, успокаивается	1
	Плачет, не реагирует на прикосновение и на TENS	2
Двигательная активность	Нет, мышцы расслаблены	0
	Возбуждение, беспокойство, мышечная ригидность	1
	Мечется / колотит конечностями	2
Беспокойство волнение	Сонный / спокойный	0
	Умеренное беспокойство	1
	Истерическое состояние	2
Речь; контакт; положение	Жалоб на боль нет (неговорящий ребенок — нет вынужденной позы)	0
	Умеренная боль, без локализации (сгибание конечностей у неговорящих детей)	1
	Выраженная боль с локализацией (неговорящий ребенок придерживает место боли)	2

Примечание: от контроля — по сравнению с показателями до агрессии или возрастной нормой; сумма 6 и более баллов указывает на выраженный болевой синдром и необходимость медикаментозного лечения боли; 4 и менее — можно расценивать как удовлетворительную анальгезию.

У новорожденных и грудных детей до 6 месяцев жизни для оценки болевого синдрома можно использовать шкалу CRIES (*crying* — крик, *requiring* — потребность, *increased vital sings* — увеличение жизненно важных признаков, *expression* — выражение, *sleepless* — бессонница) (табл. 13).

После оценки болевого синдрома принимается решение по его лечению. После применения анальгетиков проводят *обязательное наблюдение за поведением детей для оценки степени обезболивания* (при обезболивании снижается степень раздражительности, появляется сонливость, ребе-

нок начинает играть, прекращает плакать). При сомнении в наличии болевого синдрома помните: то, что болезненно для взрослого, вызывает боль и у ребенка!

Таблица 13

Шкала оценки боли CRIES

Признак	Баллы		
	0	1	2
Плач	Нет	Повизгивающий, высокотональный	Безутешный
Потребность в O ₂ для поддержания SaO ₂ > 95%	Нет	< 30 % O ₂	> 30 % O ₂
Увеличение витальных признаков	ЧСС и АД = предоперационным значением или <	Увеличение ЧСС и АД < 20 % предоперационных значений	Увеличение ЧСС и АД > 20% предоперационных значений
Выражение лица	Обычное	Только гримасы	Гримасы, сочетающиеся со звуками, не относящимися к плачу
Бессонница (при наблюдении в течение часа)	Нет	Плохо спит, часто пробуждается	Постоянно бодрствует

Примечание: при сумме 4 балла необходимо медикаментозное лечение боли. Основание: 1) высокотональный плач является характеристикой боли; 2) новорожденные в ответ на боль уменьшают оксигенацию; 3) одним из проявлений боли является увеличение ЧСС и АД; 4) наиболее частое внешнее проявление боли — гримасы (поднятие бровей, зажмуривание глаз, углубление носогубного треугольника, открытые губы и рот).

Купирование болевого синдрома необходимо для избежания развития отрицательных реакций на боль. Некупируемый болевой синдром, как и стресс, вызывает:

1. Активацию симпатoadреналовой системы, увеличение уровня катехоламинов (на первых этапах преобладает адреналин, затем норадреналин), кортизола, АКТГ, вазопрессина, гормона роста, глюкагона; это проявляется гипертензией, централизацией кровообращения, одышкой, может иметь место повышенное потоотделение, снижение количества желудочного и панкреатического сока, снижается рН желудочного сока, гаснет моторика кишечника.

2. Создаваемый болевым синдромом фон усиливает катаболическую направленность метаболических процессов.

3. Гипергликемию — снижается толерантность к глюкозе и увеличивается резистентность к инсулину (уровень секреции инсулина повышается).

4. Увеличивается гликогенолиз в печени, глюконеогенез; обмен веществ ориентирован на метаболизм глюкозы по анаэробному пути (накопление пирувата и лактата); повышается липолиз и уровень свободных жирных кислот в крови (не происходит полного окисления липидов).

5. Отмечается веноконстрикция (снижается венозная емкость) и повышается тонус артериального русла (увеличивается ОПСС), увеличивается работа сердца; гипердинамический режим влечет увеличение ЧСС при снижении ударного объема.

6. Усиливается обмен веществ и возрастает потребность в кислороде (угроза развития гипоксии).

7. Возрастает продукция углекислого газа; повышается работа системы дыхания (увеличивается ЧД, углубление дыхания у детей старшего возраста происходит не всегда), возрастает угроза гиповентиляции.

8. Может иметь место сдвиг гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

9. Возможно увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛИ

Терапия болевого синдрома имеет три задачи: 1) устранение патологии, вызвавшей болевой синдром; 2) коррекция функциональных расстройств, вызванных болью; 3) устранение боли, т. е. анальгезия. Рассмотрим решение только 3-й задачи. Анальгезия может достигаться следующими методами:

1. Прерывание болевой импульсации наркотическими анальгетиками. Главным их достоинством является простота применения и надежность воздействия, а недостатком — неизбежные побочные эффекты. По мнению большинства исследователей, трудно найти препарат, который давал бы надежную анальгезию в дозах, не угнетающих дыхание.

2. Анальгезия ненаркотическими (противовоспалительными) анальгетиками и другими препаратами, способными подавлять боль.

3. Различные виды блокад, которые прерывают периферическую импульсацию: перидуральная, пресакральная, интэркостальная и др. Главные их достоинства — надежный анальгетический эффект, положительные влияния на микроциркуляцию и метаболизм. Недостатки — относительная трудоемкость и вероятность развития гемодинамических осложнений.

4. Различные виды рефлексотерапии и гипноз (дополнительные и альтернативные методы лечения).

Необходимо честно отметить, что в лечении болевого синдрома до сих пор остается много неясных вопросов, однако данная терапия не должна угнетать центры саморегуляции и должна сохранять адаптационно-компенсаторные механизмы. Надо помнить, что болевой феномен имеет различную патофизиологическую основу и поэтому лечение следует ориен-

тировать на специфические механизмы, характерные для каждого вида боли (табл. 14), а также не забывать алгоритм лечения боли у детей (рис. 4).

При этом должны соблюдаться основные принципы назначения анальгетиков:

1. **Ступенчатость** — трехэтапный подбор анальгетиков по нарастанию силы действия (парацетамол — кодеин/промедол — морфин) в зависимости от интенсивности боли (слабая, умеренная, сильная), при этом, если ребенок нуждается в наркотических анальгетиках, он должен продолжать получать и парацетамол (или другое НПВС).

2. **Строгая схема (по часам)** — анальгетики должны назначаться по строгой схеме, т. е. каждые 4–6 ч, в зависимости от их продолжительности действия и интенсивности боли. *Ребенок не должен испытывать «прорывы» боли*, это увеличивает у его чувство страха перед болью и беззащитности. Помимо этого, для устранения такой боли потребуются повышенные дозы анальгетиков.

3. **Индивидуальное назначение** — анальгетик и его доза, интервал и путь введения подбираются каждому ребенку персонально; выбранная доза не должна допускать «прорывные» боли; отмена наркотических анальгетиков осуществляется постепенно.

4. **Предпочтение перорального применения** — назначать анальгетик лучше всего (если имеется такая возможность) наиболее простым и безопасным методом — перорально, т. к. дети боятся инъекций. При наличии венозного катетера лучше использовать внутривенный путь введения, оптимально — в виде непрерывной инфузии.

Таблица 14

Эффективность препаратов при различных видах боли

Препарат	Боль при воздействии повреждающих стимулов	Боль при воспалении	Нейрогенная боль и гиперчувствительность	Нейрогенная боль и аллодиния
μ/σ-Опиоиды	++	++	+	+/-
κ-Опиоиды	+/-	+	-	-
α ₂ -Агонисты	++	++	+	-
НПВС	-	+	-	-
NMDA-антагонисты	-	-	++	++

У детей встречаются все виды боли, но наиболее часто анестезиолог-реаниматолог имеет дело с болевым синдромом, обусловленным травмой или хирургической агрессией, — т. е. преимущественно с ноцицептивной болью. При этом *подавляющее большинство врачей переоценивает как уровень обезболивания, так и время действия применяемых анальгетиков* (прил. 4). По данным 11-го Европейского конгресса «Боль в Европе»,

около 50 % хирургических пациентов в отделениях интенсивной терапии испытывали боли интенсивностью свыше 5 баллов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. А ведь именно *интенсивная послеоперационная боль является основным фактором формирования хронических болевых синдромов*, частота которых, по данным мировой литературы, колеблется от 10 до 80 % в зависимости от вида вмешательства и ряда других факторов. Особенно тщательный подход к проведению анальгезии должен иметь место в первые 24–48 ч после травмы или операции.



Рис. 4. Алгоритм терапии боли у детей

Что касается педиатрической практики, то наиболее частые *заблуждения по терапии боли* можно сформулировать следующим образом:

1. Новорожденные и грудные дети вследствие незрелости нервной системы не чувствуют боли (огромное заблуждение, дети более чувствительны к болевым раздражителям).

2. Острая боль не вызывает серьезных последствий и не ведет к формированию хронического болевого синдрома (вызывает и ведет к формированию хронической боли).

3. Дети быстро привыкают к наркотикам (при терапии умеренной и сильной боли — нет).

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Наркотические анальгетики

Наркотические анальгетики у детей часто вызывают тошноту и рвоту, угнетают дыхательный центр. Очень осторожно данные препараты следует использовать в послеоперационном периоде у детей до 3 лет, у детей старшего возраста их применяют шире. Анальгетический эффект опиоидов не является постоянным и значительно варьирует при различных болевых состояниях. Они малоэффективны при нейропатической боли и высокоэффективны при боли, связанной с воспалением. Имеется несколько возможных объяснений изменения опиоидной чувствительности:

1. Потеря опиоидных рецепторов, очевидно, ведет к снижению чувствительности к опиоидам. Примером является уменьшение числа спинальных опиоидных рецепторов после пересечения периферических нервов, что объясняет слабую эффективность данных препаратов при постампутационной боли.

2. Способность экзогенных неопиоидных пептидов или холецистокинина при спинальном или супраспинальном применении оказывать негативное влияние на опиоидный эффект; доказано, что от уровня холецистокинина зависит анальгетическая мощность морфина.

3. Перевозбуждение спинальных нейронов, которое индуцирует состояние гиперсенситизации, когда опиоидный контроль недостаточно эффективен. NMDA-рецепторы в основном ответственны за формирование гипералгезии при воспалительной, ишемической, нейрогенной боли.

4. Передача болевых импульсов по А-волокам (в норме не являются ноцицептивными) как результат патологических изменений периферических и/или центральных нейрональных процессов.

5. Накопление морфина-6-глюкоронида — основного метаболита и вероятного антагониста морфина.

При использовании наркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома необходимо учитывать общие эффекты, присущие данной группе препаратов. Анестезиолог должен учитывать, что очень часто дети не сообщают обо всех побочных эффектах (запор, дисфория), и это требует целенаправленного их расспроса. Побочные эффекты должны активно выявляться и лечиться. При выраженном побочном действии показана замена анальгетика. Так как у наркотических анальгетиков имеет место большой разброс дозировок, то дозу лучше увеличивать только по показаниям, подбирая ту, которая обеспечит максимальный клинический эффект.

Общие эффекты наркотических анальгетиков следующие:

1. Со стороны ЦНС
 - анальгезия;
 - седация и сонливость;

- эйфория и дисфория;
 - сужение зрачков (миоз);
 - тошнота и рвота;
 - судороги у новорожденных и старших детей при использовании высоких доз (особенно меперидина);
 - развитие устойчивости и физической зависимости.
2. Сердечно-сосудистая система
 - брадикардия (фентанил, морфин);
 - тахикардия (меперидин);
 - выброс гистамина и вазодилатация.
 3. Система дыхания:
 - уменьшение минутной вентиляции легких, ЧД и ДО₂;
 - депрессия дыхательного центра на увеличение PaCO₂;
 - угнетение кашлевого центра (особенно кодеин).
 4. Желудочно-кишечный тракт:
 - угнетение перистальтики и развитие запоров;
 - билиарный спазм;
 - снижение желудочной, печеночной и панкреатической секреции.
 5. Мочеполовая система:
 - увеличение тонуса гладкой мускулатуры мочевыводящих путей и мочевого пузыря и задержка мочи;
 - снижение диуреза.
 6. Эндокринная система:
 - увеличение выброса АДГ;
 - уменьшение гормонов стресса;
 - увеличение уровня глюкозы в крови.

Морфин является «золотым» стандартом послеоперационной анальгезии, за рубежом широко используется даже у маленьких детей. Дозы у новорожденных и детей до 6 мес. жизни — 0,05 мг/кг внутривенно, можно повторить через 4–6 ч.; у детей старше 6 мес. (все возрасты) — 0,1 мг/кг внутривенно или 0,1–0,2 мг/кг внутримышечно, пик действия развивается примерно через 20 и 30–60 мин соответственно; продолжительность действия 3–5 ч (у новорожденных возможно до 10–12 ч). При пероральном приеме морфин назначают в дозе 0,2–0,3 мг/кг каждые 4–6 ч, пик действия отмечается через 60 мин. В условиях ОИТР предпочтительнее и безопаснее внутривенное постоянное введение в дозе 0,01–0,04 мг/кг/ч в зависимости от интенсивности боли.

В малых дозах (до 0,1 мг/кг) морфин вызывает анальгезию без утраты сознания. У взрослых пациентов появляется чувство эйфории. Если пациенту вводить морфин вне болевого синдрома, то могут развиваться дисфория, страх и беспокойство, затуманенность сознания, сонливость, неспособность к концентрации. Неблагоприятные явления со стороны ЦНС — тошнота

(30–40 % случаев), рвота, зуд, миоз, а при больших дозах — судороги. Последние являются важной проблемой для новорожденных, поскольку они могут развиваться у них и при введении обычных дозировок (до 0,1 мг/кг).

Несмотря на то, что морфин вызывает периферическую вазодилатацию и венозное депонирование крови, в целом он оказывает минимальное воздействие на гемодинамику (сердечный выброс, ударный объем левого желудочка, давление в легочной артерии и т. д.) у эвулемичных, здоровых пациентов, в лежачем положении. Вазодилатация обусловлена высвобождением гистамина. При сочетании морфина с диазепамом и на фоне гиповолемии может наблюдаться значительная гипотензия, поэтому применение этого препарата у пациентов с травмой ограничено.

Морфин (как и другие наркотики в эквивалентных дозах) вызывает депрессию дыхания за счет снижения чувствительности дыхательного центра к гиперкарбии и гипоксемии. Вначале ЧД изменяется в большей степени, чем дыхательный объем, но, по мере увеличения дозы морфина, снижается и он. Данные эффекты могут повлечь развитие дыхательного ацидоза. Подавляется кашлевой рефлекс.

Морфин угнетает активность гладкой мускулатуры кишечника, вызывает спазм сфинктера Одди; повышает тонус и констрикцию мочеточников, мочевого пузыря, что приводит к задержке мочеиспускания; хорошо проникает через плаценту; повышает тонус парасимпатической нервной системы; увеличивает уровень АДГ; расширяет сосуды головного мозга и повышает внутричерепное давление.

При пероральном применении морфина только 20–30 % его достигает системного кровообращения. Поэтому при перемене путей введения с внутривенного на пероральный дозу увеличивают в 3–5 раз (табл. 15). Анестезиолог не должен забывать, что у детей в возрасте 6–7 лет можно успешно использовать анальгезию, контролируруемую пациентом.

Таблица 15

Некоторые свойства опиоидов

Препарат	Эквивалентная в/в доза (мг/кг)	Эквивалентная доза <i>per os</i> (мг/кг)	Соотношение в/венной и оральной дозы (%)	Время действия (ч)
Butorphanol	0,01–0,02	0,05	25	≈ 4
Codeine	1,2	2,0	66	3–4
Fentanyl	0,001	0,01–0,015	25–50	0,5–1
Meperidine	1,0	1,5–2,0	50–60	3–4
Morphine	0,1	0,3–0,5	20–33	3–4
Nalbuphine	0,1	0,5	20	3–6

Фентанил — препарат быстрого действия и короткой продолжительности. Этот препарат в 80–130 раз мощнее морфина (эквивалентная доза 0,001 мг/кг) и в большей степени лишен гипнотического и седативного

действия. Блокирует ноцицептивные стимулы при сравнительно малом влиянии на гемодинамические показатели, что делает его препаратом выбора при травме и у детей, находящихся в ОИТР. Помимо способности предупреждать гемодинамические отклонения большого и малого круга кровообращения в ответ на влияние болевого стресса, фентанил также хорошо предупреждает биохимические и гормональные изменения в ответ на боль.

Однако фентанил имеет и недостатки: вызывает ригидность грудной клетки после быстрого болюсного введения в дозе 5 мкг/кг и более, что может создать проблемы с вентиляцией легких. Поэтому для предупреждения этого явления необходимо его медленное введение с одновременным применением бензодиазепинов или миорелаксантов. При введении фентанила возможно снижение ЧСС. Использование повторных или высоких доз может сопровождаться длительным угнетением дыхания. Это особенно важно учитывать при назначении данного препарата новорожденным, у которых элиминация может быть значительно удлинена из-за снижения печеночного кровотока вследствие заболевания или оперативного вмешательства на брюшной полости. Все причины, приводящие к значительному увеличению внутрибрюшного давления, могут существенно уменьшить печеночный кровоток из-за шунтирования крови через венозный проток.

Фентанил хорошо растворим в жирах, легко проходит ГЭБ и быстро исчезает из плазмы, депонируясь в тканях. В крови связывается с кислыми гликопротеинами, уровень которых снижен у новорожденных, поэтому у них фракция «свободного» фентанила значительно выше, чем у старших детей. Пролонгированное время полураспада фентанила у детей до года имеет важное клиническое значение. Повторные дозы у них ведут к аккумуляции препарата и удлиняют время депрессии дыхания. Фармакокинетика изменяется с возрастом ребенка. Дозы для обезболивания: 1–2 мкг/кг массы тела внутривенно болюсно; дозы титрования 1–3 мкг/кг/мин.

Промедол в 3–4 раза слабее морфина. Реже вызывает тошноту и рвоту; при внутривенном введении способен угнетать дыхание. Доза промедола составляет 0,1 мг/кг или его можно назначать из расчета 0,1 мл 1%-ного раствора на год жизни ребенка. Детям редко вводят более 1 мл 1%-ного раствора. Действует 3–4 ч, у новорожденных — до 12–24 ч. При использовании промедола у пациентов может наблюдаться эйфория и ортостатическая гипотензия, но респираторная депрессия отмечается реже, чем при введении морфина.

Оmnopон хорошо снимает спазм гладкой мускулатуры; доза 0,1–0,3 мг/кг в виде 1%-ного раствора. Имеются указания, что он обладает тератогенным действием, поэтому практически не используется у детей.

Кодеин слабее морфина, но сильнее промедола, широко используется за рубежом. Доза при пероральном приеме 1,0–1,5 мг/кг (максимальная разовая доза 60 мг), подросткам применяют в дозе 15–60 мг, назначается каждые 3–5 ч, внутривенное введение не рекомендуется. Из побочных эффектов могут отмечаться тошнота, рвота и запоры.

Пентазоцин (Лексир) — обладает симпатомиметической активностью, в чистом виде угнетает дыхание. Доза: внутримышечно — 1 мг/кг (но не более 1 мл), внутривенно — 0,5 мг/кг.

Адьювантные анальгетики

Адьювантные (вспомогательные) анальгетики — препараты, непосредственно не предназначенные для терапии боли, но способные оказывать анальгетическое действие при определенных болевых синдромах. К данной группе можно отнести препараты, существенно отличающиеся от традиционных ненаркотических и наркотических анальгетиков:

1. Неспецифические анальгетики:
 - антидепрессанты;
 - α_2 -адреномиметики;
 - нейролептики;
 - кортикостероиды;
 - местные анестетики.
2. Анальгетики для терапии нейропатической боли:
 - антидепрессанты;
 - антиконвульсанты;
 - агонисты ГАМК;
 - симпатолитики;
 - блокаторы NMDA-рецепторов;
 - кальцитонин.
3. Анальгетики для терапии скелетно-мышечной боли:
 - бензодиазепины;
 - миорелаксанты;
 - кортикостероиды;
 - ингибиторы остеокластов.

Обычно данные препараты назначаются в сочетании с традиционными анальгетиками, после подбора оптимальной их дозы. Хотя при нейропатических болях они могут использоваться как основные лекарственные средства.

Антидепрессанты (ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов). Давно известна роль антидепрессантов в лечении хронических болевых синдромов различного происхождения. До конца не ясно, является ли анальгетическое действие этих препаратов отражением их основного, психотропного свойства или самостоятельным фармакологическим эффектом. Не стоит забывать, что длительный болевой синдром индуцирует депрессию, которая усиливает болевые ощущения.

Анальгетический эффект антидепрессантов обусловлен действием на моноаминовые компоненты эндорфиновой антиноцицептивной системы. В частности, они блокируют повторный захват серотонина (амитриптилин, кломипрамин) или норадреналина (дезипрамин, имипрамин) из синаптической щели. Считается, что анальгетическая активность первых выше. Серотонин и норадреналин играют большую роль в передаче нисходящих болевых импульсов, что, возможно, и обеспечивает анальгетический эффект. Вероятно, играет свою роль и способность трициклических антидепрессантов взаимодействовать с рецепторами, входящими в различные системы модуляции боли. Так, у пациентов без депрессии анальгетический эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина выражен меньше, чем трициклических антидепрессантов. Получены данные и о блокирующем воздействии амитриптилина на NMDA-рецепторы. Показано, что антидепрессанты усиливают анальгетический эффект опиоидов.

Необходимо отметить, что анальгетический эффект данной группы препаратов развивается раньше антидепрессивного и достигается меньшими дозами (примерно в 2 раза). Так, анальгетическая доза амитриптилина у взрослых 75 мг, а антидепрессивная — 150 мг. *Амитриптилин* у детей назначается при нейропатических болях в начальной дозе 0,1 мг/кг внутрь, с увеличением каждые 2–3 дня на 0,25 мг/кг до дозы 0,5–1,0 мг/кг/сут. Анальгетический эффект развивается в первые 4–5 дней, сон улучшается в течение 3–5 дней, а антидепрессивный эффект проявляется через 2–3 недели. Антихолинергические побочные эффекты зависят от дозы.

Антидепрессанты достаточно широко используются у детей с онкопатологией, когда имеет место сочетание нейрогенной и ноцицептивной боли. Причем трициклические антидепрессанты у детей метаболизируются быстрее, чем у взрослых и, следовательно, применяются в более высоких дозах — чаще всего начальная доза амитриптилина — 1 мкг/кг/сут, затем ее плавно увеличивают до достижения эффекта, в частности устранения дизестезии и аллодинии. Альтернативными препаратами считаются нортриптилин, доксепин, имипрамин.

Альфа₂-адреномиметики. Открытие способности *клонидина* (Клофелина) к снижению минутной альвеолярной концентрации ингаляционных анестетиков и потребности в анальгезии пробудило интерес к роли адренорецепторов в анестезиологии. Клонидин активирует периферические и центральные α_2 -рецепторы, ингибируя выброс норадреналина из нервных окончаний центральных и периферических нейронов. Препарат не вызывает значительного моторного блока, но оказывает выраженное седативное действие. Обладает анальгетическим эффектом при системном, экстрадуальном и интратекальном введении, но обычно используется в комбинации с местными анестетиками или опиоидами. Необходимо отметить, что

точный механизм анальгетического действия агонистов α_2 -адренорецепторов неизвестен.

Ряд авторов считает, что анальгетический эффект клонидина сопоставим с морфином. Клонидин применяют в качестве обезболивающего средства при остром инфаркте миокарда (в дозе 1,5 мкг/кг внутривенно струйно в течение 4–5 мин). При этом, кроме отчетливого анальгетического действия, отмечено благоприятное влияние на центральную гемодинамику. Как анальгетик используется у пациентов после ортопедических и нейрохирургических вмешательств в области спинного мозга. Назначается и в премедикацию в дозе 4 мкг/кг *per os* для снижения симпатoadреналового стрессорного ответа и гемодинамических сдвигов на интубацию трахеи и болевые раздражители во время операции.

Если сравнивать анальгетический эффект клонидина в дозе 2 мкг/кг при внутримышечном и эпидуральном введении, можно отметить, что анальгезия после эпидурального введения длится дольше, а плазменная концентрация ниже, чем при внутримышечном введении.

Особенностью клонидина является способность предупреждать неблагоприятные гемодинамические сдвиги, сопровождающие болевой синдром; этого свойства нет у опиоидных анальгетиков. Клонидин мало влияет на дыхание (возникает умеренное брадипноэ), не вызывает лекарственную зависимость. Этот препарат сохраняет анальгетическую активность в условиях толерантности к морфину. Используется при хронической головной боли и нейропатических болях.

Независимо от применяемого метода, достаточно частым осложнением при использовании клонидина является артериальная гипотензия, которая иногда достигает значительной выраженности. Гипотензия меньше всего выражена при эпидуральном введении. Клинический опыт использования клонидина как анальгетика во взрослой практике очень мал, и его нельзя считать препаратом первого выбора. В настоящее время продолжают экспериментальные и клинические исследования анальгетической активности клонидина.

Антагонисты возбуждающих аминокислот. Возбуждающие аминокислоты — L-глутаминовая и L-аспаргиновая — в качестве синаптических медиаторов участвуют в передаче ноцицептивных сигналов на уровне спинного мозга и в супраспинальных структурах. При этом наиболее важную роль играют NMDA-рецепторы, участвующие в формировании хронических болевых синдромов. Блокаторы NMDA-рецепторов оказывают тормозное влияние на процессы проведения ноцицептивного возбуждения и подавляют формирование или активность генераторов патологически усиленного возбуждения.

Кетамин в субнаркотических дозах (приблизительно 0,1–0,5 мг/кг, внутривенно), не вызывающих психомиметического эффекта, действует

как неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, оказывая выраженное влияние на передачу болевых импульсов, уменьшая острую боль и последующую сенситизацию ЦНС. Кроме того, он уменьшает формирование вторичной гипералгезии вокруг раны. При острой боли анальгетический эффект при внутривенном введении развивается в течение первых 10 мин и продолжается 2–3 ч. При внутримышечном введении его действие более продолжительно. Назначению капсулированных форм кетамина *per os* должен предшествовать тест с внутривенным введением дозы 0,4 мг/кг. Достижение анальгетического эффекта длительностью 5 ч является показанием для курсового назначения 1 капсулы кетамина гидрохлорида (200 мг) на ночь (для взрослых). Отмечается, что препарат более эффективен в отношении болей соматического происхождения, нежели висцерального.

Кетамин может быть эффективным препаратом при лечении нейропатической боли, устойчивой к применению опиоидов. При парентеральном введении его назначают из расчета 0,3–0,5 мг/кг. Так как доказана роль NMDA-рецепторов в формировании гипералгезии/аллодинии и их связь со снижением чувствительности к опиоидам, то комбинирование NMDA-антагонистов с опиоидами может восстановить анальгетический потенциал последних. Кетамин вызывает повышение АД и ЧСС с увеличением минутного объема сердца. Частыми побочными эффектами являются галлюцинации и другие психические нарушения.

Тормозящим влиянием на NMDA-рецепторы обладают и некоторые анальгетики, такие как метадон, бупренорфин, пропаксифен.

Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства). Противосудорожные средства карбамазепин (Финлепсин) и дифенин (обладает противоаритмическими свойствами) оказались эффективными препаратами для лечения типичной невралгии тройничного нерва. Их эффективность можно объяснить двумя механизмами: 1) блокада натриевых каналов нейронов в ядрах тройничного нерва понижает активность патологически усиленного возбуждения; 2) блокада этих каналов в мембранах афферентных волокон тройничного нерва уменьшает импульсацию, формирующую болевой пароксизм. Антиконвульсанты можно рассматривать как препараты первого выбора при острой нейропатической боли.

Карбамазепин иногда применяют в диагностических целях: если после его приема в дозе 0,6–0,8 г у взрослых не развивается анальгетический эффект, диагноз типичной тригеминальной невралгии следует подвергнуть сомнению. У детей рекомендуется следующая схема применения карбамазепина: первоначальная пероральная доза 10 мг/кг/сут в один или два приема, поддерживающая — 20–30 мг/кг/сут в три приема. Доза увеличивается постепенно в течение 2–4 недель. Основные побочные эффекты — желудочно-кишечные расстройства, заторможенность, головокружение, атаксия, дезориентация, тошнота. Карбамазепин и дифенин также применяют

при языкоглоточной невралгии, пароксизмальных болях при рассеянном склерозе, диабетической невропатии.

Другие препараты. *Кальцитонин* обладает анальгетическим эффектом при болях в костях, обусловленных окологигическими заболеваниями или остеопорозом. Есть положительный опыт применения при фантомных болях в конечностях, хотя механизм анальгетического действия не известен.

Кортикостероиды используют коротким курсом при различной онкогенной боли, для симптоматического лечения острой герпетической невралгии и рефрактерной симпатической дистрофии. При боли в пояснице применяют эпидуральное введение, при остром бурсите — местное. В основе анальгетического эффекта лежит противовоспалительное действие, а также подавление патологической импульсации в местах повреждения нерва и уменьшения перитуморального отека. Короткие курсы терапии кортикостероидами обычно переносятся хорошо. Используются как высокие, так и низкие дозы в зависимости от клинической ситуации. В онкологии наиболее часто применяют дексаметазон (незначительное минералокортикоидное действие), реже преднизолон.

Ненаркотические анальгетики

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко используются для терапии легкой или умеренной боли. Эти препараты занимают первую ступень анальгетической лестницы (ВОЗ, 1986). Анальгетический эффект в большей степени проявляется при мышечных и суставных болях, при боли в сухожилиях, нервных стволах, а также при головной и зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС уступает по силе анальгетического эффекта наркотическим анальгетикам. Однако доказана высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена и метамизола при послеоперационных болях и при коликах.

НПВС не вызывают привыкания и широко применяются для лечения ноцицептивных соматических болевых синдромов. Они обеспечивают анальгезию за счет блокирования продукции периферических простагландинов вследствие подавления активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Эффекты метаболитов арахидоновой кислоты представлены на рис. 5.

Во время воспаления простагландины сенсibiliзируют периферические ноцицепторы к воздействию брадикинина и серотонина, вызывая при этом боль даже тогда, когда концентрация последних слишком мала для стимуляции этого эффекта. Болеутоляющий эффект НПВС отчасти связан и с их противовоспалительным действием, т. к. они, уменьшая отек тканей в очаге воспаления, снижают механическое сдавление ноцицепторов. Подавление ЦОГ происходит тремя путями:

— необратимое подавление — аспирин необратимо ацетирует ЦОГ, все остальные НПВС подавляют ЦОГ обратимо;

- обратимое конкурентное подавление — большинство НПВС конкурируют с арахидоновой кислотой за молекулу ЦОГ (ибупрофен, напроксен, пироксикам);
- обратимое неконкурентное подавление — парацетамол.



Рис. 5. Образование и действие производных арахидоновой кислоты

ЦОГ существует в виде двух изоэнзимов: первый тип — ЦОГ-1 — является основным ферментом, который обнаруживается почти во всех тканях и, вероятно, отвечает за продукцию простагландинов при нормальном функционировании тканей; локализуется в цитоплазме клеток. Второй тип — ЦОГ-2 — фермент, индуцируемый во время воспаления и любого клеточного повреждения, также участвует в синтезе простагландинов, регулирующих воспалительный процесс. Ингибция ЦОГ-1 ассоциируется с побочными эффектами НПВС, а ингибция ЦОГ-2 ассоциируется с противовоспалительными эффектами. НПВС ингибируют оба типа изоэнзимов, но в различной степени:

1. Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1: ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам.
2. Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1: диклофенак, ибупрофен, напроксен.
3. Приблизительно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2: лорноксикам.
4. Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2: этодолак, мелоксикам, нимесулид.
5. Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2: целекоксиб, рофекоксиб.

Этим частично можно объяснить различное соотношение противовоспалительной и анальгетической активности данных препаратов. Клиническое действие НПВС в определенной степени коррелирует с их концентрацией в плазме крови.

В механизме действия НПВС можно выделить несколько важных моментов:

- уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее эксудативное проявление воспалительного процесса;
- стабилизация мембран лизосом, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомальных гидролаз;
- торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления;
- торможение выработки макроэргических фосфатов (прежде всего АТФ) в процессах окислительного и гликолитического фосфорилирования (воспаление чувствительно к недостатку энергии; уменьшение выработки АТФ способствует некоторому угнетению воспалительного процесса);
- помимо противовоспалительной активности на периферии, где имеет место повреждение тканей, НПВС присуща определенная центральная анальгетическая активность; они легко проходят гематоэнцефалический барьер и могут вызывать центральный анальгетический эффект несколькими возможными путями, один из которых — блокада синтеза простагландинов в нейронах задних рогов спинного мозга;
- некоторые НПВС (но не все) способны увеличивать продукцию кайнуренической кислоты (вырабатывается в организме для нивелирования возбуждающих аминокислот) — нейротрансмиттера боли; этот эффект не зависит от степени блокады синтеза простагландинов.

НПВС не обладают гормональной активностью кортикостероидов. С клинической точки зрения, им свойственен ряд черт:

- неспецифичность противовоспалительного действия, т. е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс независимо от его этиологии;
- сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действия (действуют только на фоне гипертермии, на нормальную температуру не влияют), при этом, чем выше клинический эффект, тем выше токсичность препарата (табл. 16);
- сравнительно хорошая переносимость, связанная с быстрым выведением из организма;
- тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов;
- связывание с альбумином сыворотки; между различными препаратами существует конкуренция за места связывания, что имеет существенное значение, т. к. несвязанные формы лекарства быстро выводятся из организма.

Сравнительная характеристика некоторых НПВС

Препарат	Анальгетическая активность	Противовоспалительная активность	Жаропонижающая активность
Ацетилсалициловая кислота	1	1	1
Анальгин	2,8–4,1	1,1–1,7	120
Кеторолак	350	80	20
Диклофенак	13,4–125	12	15–370
Ибупрофен	0,9–4,3	1,9–2	2,1–7,7
Напроксен	2,3–5,2	5,4–6,5	3,3–6,7
Индометацин	12,2–48	9,8–23,4	9–154

Противовоспалительное действие НПВС может быть связано и с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом, уменьшением образования АТФ (снижение энергообеспечения воспалительной реакции) и торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления).

НПВС назначаются парентеральным и энтеральным (*per os* или ректально) путем. При этом биодоступность, побочные эффекты и эффективность существенно не отличаются. Показанием к парентеральному использованию НПВС является невозможность их применения *per os* при нарушении функции ЖКТ (ранний послеоперационный период, тяжелая травма). Однако инъекции могут быть болезненны, имеются сообщения об образовании мышечных некрозов и асептических абсцессов при использовании диклофенака. Поэтому внутримышечный путь введения остается резервным. Широко используется ректальный путь введения, при этом пиковая концентрация препарата в плазме несколько ниже, чем при использовании парентерально или *per os*.

Особенно успешно использование НПВС при воспалении, ревматической и костной боли. Семейство НПВС предпочтительно в педиатрии, поскольку оно относительно безопасно, оказывает минимум побочных эффектов на сердечно-легочную систему и не вызывает зависимости.

Преимущества НПВС:

- хорошая длительная анальгезия;
- реже развивается тошнота и рвота (по сравнению с опиатами);
- отсутствует депрессия дыхания;
- противовоспалительное действие.

Недостатки НПВС:

- угнетение функции тромбоцитов;
- нарушение функции почек из-за продукции простаглицлина;
- отрицательное действие на ЖКТ.

К сожалению, в зависимости от дозы, НПВС обладают «эффектом потолка», ниже которого боль не может быть купирована, если препарат используется только один. Поэтому ненаркотические анальгетики часто комбинируют с более мощными анальгетиками, например, с кодеином или промедолом. Информации об использовании новых НПВС в педиатрии недостаточно. Но назначение этих препаратов до операции позволяет значительно подавлять возникновение послеоперационной боли, а также снижать нейрогуморальную стрессовую реакцию на операционную травму.

Парацетамол (Ацетаминофен, Тайленол, Панадол, Эффералган) — относится к наиболее часто применяемым анальгетикам в педиатрической практике при болях малой и умеренной интенсивности. Может назначаться детям грудного и старшего возраста. Мало влияет на ЦОГ в периферических тканях и поэтому практически не обладает противовоспалительной активностью.

Болеутоляющие свойства обусловлены угнетением синтеза простагландинов в ЦНС, где они участвуют в процессах передачи ноцицептивных импульсов. В качестве анальгетика оказывает слабое действие, но в адекватных дозах его обезболивающий эффект сравним с кодеином. Имеет выраженный синергизм при сочетании с опиоидами (таких данных в отношении других НПВС не отмечено), что обусловлено его центральным действием. Отсутствует побочное действие на почки и желудок. Обладает жаропонижающим эффектом. Отмечается связь выраженности анальгетического эффекта и дозы.

Фармакокинетика: биодоступность при пероральном приеме составляет 63–89 %, при ректальном введении — 24–98 %; связывание с белками плазмы достигает 20–25 %; период полувыведения — 2–3 ч, у новорожденных — 2–5 ч; метаболизируется в основном в печени, 80 % выделяется через почки в виде глюкуронида или сульфата, 3 % выводится в неизменном виде. Максимальная концентрация в сыворотке крови после приема *per os* 10–60 мин.

Назначают внутрь, ректально, внутривенно по 10–15 мг/кг каждые 4–5 ч, до максимальной суточной дозы 75 мг/кг (максимально до 100 мг/кг в течение 24 ч), у недоношенных новорожденных — 40 мг/кг/сут. В суппозиториях суточную дозу вводят в 2 приема или по 10–15 мг/кг каждые 6 ч, однако первая доза обычно назначается выше — до 40 мг/кг. В качестве анальгетика у детей до 3 месяцев жизни не рекомендуется использовать более 48 ч, а старше 3 месяцев — более 72 часов.

Отметим, что парацетамол для внутривенного введения (Perfalgan) используется в виде пропрепарата — пропарацетамола, который в сосудистом русле подвергается гидролизу плазменными эстеразами с образованием парацетамола и диэтилглицина. Из 1 г пропарацетамола образуется 0,5 г парацетамола. Время внутривенного введения разовой дозы — 15 мин.

В дозе 10–15 мг/кг имеет мало побочных эффектов. У взрослых и подростков с массой тела более 50 кг разовая доза 0,5 г каждые 6 ч, максимальная разовая доза 1 г, а суточная 4 г. Значительная передозировка или отравления могут вызвать фульминантную печеночную недостаточность (некроз печени) и смерть. К счастью, неотложное введение N-ацетилцистеина *per os* или парентерально может предупредить развитие этой трагедии.

При сочетании парацетамола с наркотическими анальгетиками увеличивается анальгетический эффект и уменьшается их доза. Как следствие, намного реже развивается тошнота и рвота.

Индометацин (Индоцид, Метиндол, Индопан) — производное индолуксусной кислоты. Обладает выраженной анальгезирующей активностью, а также противовоспалительным и жаропонижающим эффектом. Хорошо всасывается из ЖКТ, максимальный уровень в плазме обнаруживается через 4–5 ч. При ректальном введении максимальная концентрация в крови несколько меньше, чем при приеме внутрь и достигает максимума позже. В крови на 97–99 % связывается с белками плазмы. Биотрансформация протекает в печени, где препарат подвергается деметилированию, деацетилированию и глюкоронидации; 5–10 % выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения очень variabelен: новорожденные — около 20 ч, старшие дети — 11–16 ч, взрослые — 2,6–11,2 ч. Осторожно назначается детям до 7 лет. Доза *per os*: 0,5–2 мг/кг в сутки в 2–4 приема, максимальная суточная доза 4 мг/кг; при ректальном использовании вводят в 2–3 приема; взрослые — 25–50 мг 2–3 раза в день, максимальная суточная доза 200 мг.

Ибупрофен (Бруфен) — производное пропионовой кислоты. Обладает хорошим анальгетическим и минимальным противовоспалительным свойствами. Основной механизм действия — подавление синтеза простагландинов. Хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность более 80 %. Максимальная концентрация в плазме определяется через 30–60 мин; на 90–99 % связывается с белками плазмы. При биотрансформации образуется три метаболита, которые выводятся почками. Только 1 % принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Имеет короткий период полувыведения: 1–2 ч у детей, у взрослых 2–4 ч. Доза — 6–10 мг/кг каждые 6 ч, максимальная суточная доза — 40 мг/кг; подросткам и взрослым назначают 0,4–0,6 г каждые 6–8 ч, максимально до 2,4 г в сутки.

Диклофенак (Вольтарен, Диклоберл, Наклофен, Ортофен) — производное фенилуксусной кислоты — один из наиболее часто парентерально применяемых НПВС в госпитальной практике, может использоваться для купирования острой боли. Оказывает сильное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. Быстро всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме отмечается через 2 ч. В крови на 99 % связывается с белками плазмы. Выражен эффект «первич-

ного прохождения» или так называемого пресистемного метаболизма — только 60 % принятой *per os* дозы попадает в системный кровоток. При ректальном назначении всасывается так же, как и после орального приема. Биотрансформируется в печени, выводится почками, в неизменном виде до 1 % от введенной дозы. Доза *per os* или ректально: 2–3 мг/кг/сут в 2–3 приема; через 2–3 дня суточную дозу уменьшают до 0,5–0,8 мг/кг/сут; доза для взрослых — по 50 мг 3 раза в день.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) — необратимо ингибирует ЦОГ в периферических тканях, но определенную роль играет и влияние на центральные звенья передачи ноцицептивных импульсов. Обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектом, тормозит агрегацию тромбоцитов, может приводить к задержке мочевой кислоты. *В педиатрической практике от применения этого препарата отказываются*, т. к. считается, что он участвует в развитии синдрома Рейе. К счастью, парацетамол более эффективный препарат при лечении боли, чем аспирин. Дозы: 10–15 мг/кг каждые 4–6 часов *per os*, максимальная суточная доза 80 мг/кг; разовая доза подросткам и взрослым — 0,5–1 г, максимальная суточная — 4 г.

Кеторолак трометамин (Кеторолак, Кетанов, Кетродол, Торadol) — является представителем пирроло-пиррольной группы НПВС. По анальгетической активности сравним с сильными опиоидными анальгетиками (морфин). Механизм действия опосредуется путем ингибирования синтеза простагландинов. Помимо анальгетической активности обладает жаропонижающим, противовоспалительным и антиагрегационным эффектом. При приеме *per os* начало анальгетического действия отмечается через 60 мин, достигая максимума через 2 ч, продолжительность действия 4–6 ч. При внутримышечном введении анальгетический эффект начинается через 30 мин, максимум через 1–2 ч и продолжается 4–6 ч. Практически полностью связывается с белками плазмы — на 99,2 %; период полувыведения 3,8–8,6 ч; основной путь биотрансформации — конъюгирование с глюкуроновой кислотой; 90 % выводится с мочой, причем 60 % в неизменном виде.

Показания: болевой синдром в послеоперационном периоде, травмах; миалгии и артралгии; почечная колика. *Противопоказания:* беременность, роды, кормление грудью; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; выраженная почечная недостаточность; аллергия на кеторолак, ацетилсалициловую кислоту и др. ингибиторы ЦОГ; гипокоагуляция и геморрагические диатезы; гиповолемия и дегидратация. Не рекомендован детям до 16 лет (отсутствие достаточного клинического опыта), хотя многие клиники используют данный препарат коротким курсом для купирования болевого синдрома у детей. Осторожно используют при артериальной гипертензии и недостаточности кровообращения (вызывает задержку жидкости в организме подобно другим НПВС). *Побочные действия:* может

иметь место тошнота, диспепсия, боли в животе, сонливость, потливость, отеки. Реже — нарушения внимания, депрессия, эйфория, эозинофилия, крапивница.

Дозы: внутримышечно начинают с 10 мг, затем 10–30 мг через каждые 6 ч. Если боль возобновляется через 3–5 ч, то дозу можно увеличить на 50 %. Если боль не рецидивирует в течение 8–12 ч после инъекции, очередную дозу снижают на 50 % или увеличивают интервал между введениями до 8–12 ч. Максимальная суточная доза 90 мг, для пожилых — 60 мг. Курс до 5 суток. У детей можно использовать для внутримышечного или внутривенного введения 0,5 мг/кг каждые 6 ч, максимальная доза 30 мг/кг. Ампулы выпускаются по 1 мл — 30 мг. Таблетки по 10 мг; начинают с одной таблетки каждые 6 ч, максимальная суточная доза 40 мг; курс до 7 суток. Детям можно назначать по 0,1–0,2 мг/кг через 6 ч.

Метамизол натрия (Анальгин, Девалгин) — производное пиразолона, обладающее анальгетическим и спазмолитическим действием. Анальгезирующий эффект связан с нарушением проведения ноцицептивных импульсов в спинном мозге. Период полувыведения — 2,5 ч. Может применяться орально, внутримышечно, внутривенно и ректально. Тяжелым побочным эффектом препарата является угроза развития агранулоцитоза (что сдерживает применение в педиатрии), поэтому при его использовании необходим контроль лейкоцитов в крови. Доза внутрь и внутривенно составляет 10–20 мг/кг, суточная — 80 мг/кг (у детей до года можно рассчитывать 0,01 мл/кг, старше года — 0,1 мл/год жизни на одно введение), интервал между введениями — 4 ч; у подростков и взрослых — 2–5 мл 50%-ного раствора 3–4 раза в сутки.

Кетопрофен (Кетонал, Профенид) — производное пропионовой кислоты с выраженным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом (анальгетический эффект выше, чем у комбинации парацетамол/кодеин). При приеме внутрь и ректальном введении кетопрофен хорошо абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме при приеме внутрь достигается через 1–5 ч (в зависимости от лекарственной формы), при ректальном введении — через 45–60 мин, внутримышечном введении — через 20–30 мин, внутривенном введении — через 5 мин. Связывание с белками плазмы составляет 99 %. Выводится главным образом почками и в значительно меньшей степени через кишечник. $T_{1/2}$ кетопрофена при приеме внутрь составляет 1,5–2 ч, при ректальном, и внутривенном введении — около 2 ч. Доза для терапии острого болевого синдрома — 100 мг внутримышечно 1–2 раза в сутки. Внутрь 100–300 мг в 2–3 приема. У детей применяют с 14 лет.

Необходимо помнить, что **все НПВС** повышают секрецию кислого содержимого желудка, могут вызывать желудочные кровотечения. Поражение желудка прямо пропорционально дозе и длительности применения

НПВС. Параллельное применение ранитидина (антагонист H_2 -рецепторов) снижает вероятность поражения слизистой желудка. У здоровых пациентов НПВС не проявляют повреждающего действия на почки, но у лиц с нарушенной функцией почек могут привести к развитию острой почечной недостаточности. Все НПВС могут приводить к увеличению времени кровотечения, преимущественно из-за торможения агрегации тромбоцитов. Могут потенцировать клинический эффект противосудорожных препаратов и пероральных сахароснижающих лекарственных веществ; замедляют выведение почками лития и подавляют эффект диуретиков и гипотензивных препаратов; уменьшают почечный клиренс дигоксина и потенцируют нефротоксический эффект циклоsporина.

Основные противопоказания к использованию НПВС: язвенная болезнь желудка (даже в анамнезе); хронические заболевания почек, особенно с нарушением функции; гиповолемия и дегидратация; гиперчувствительность и непереносимость аспирина; нарушения свертывающей системы крови (терапия антикоагулянтами, нарушение функции тромбоцитов); бронхиальная астма (относительное противопоказание).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложную задачу представляет проведение длительной седации, т. к. в этом случае анестезиолог сталкивается с такими вопросами, как развитие толерантности и проблемы периода отвыкания. Толерантность приводит к увеличению дозы седативного препарата, и в данной ситуации она подбирается по клиническому эффекту (седация, синхронизация с респиратором и т. д.) под строгим контролем побочных и токсических эффектов. При отмене седации/анальгезии развивается синдром отмены, который может проявляться экстрапирамидной симптоматикой, беспокойством (при использовании нейролептиков), тахикардией, центральным антихолинергическим синдромом (ЦАС) и делирием. ЦАС обусловлен тем, что большинство препаратов, используемых для седации, обладает антихолинергической активностью. Центральная антихолинергическая симптоматика может проявляться тем, что:

- ребенок не просыпается, не реагирует на раздражение, зрачки расширены (спокойная форма);
- ребенок возбужден, сознание нарушено (беспокойная форма).

ЦАС у детей встречается очень редко, при подозрении на его развитие внутривенно вводят физостигмин в дозе 0,01–0,03 мг/кг. При ЦАС ребенок просыпается и через несколько минут засыпает вследствие сохраняющегося уровня седативных препаратов в крови. В таком случае физостигмин ставят на постоянное введение в дозе 0,03 мг/кг в час. Снизить ве-

роятность развития синдрома отмены можно постепенным снижением дозы седатика.

Подводя итог вышесказанному, необходимо еще раз подчеркнуть:

– все используемые в педиатрии седативные препараты, опиаты, гипнотики могут вызывать осложнения даже в рекомендуемых дозах;

– дети до 5 лет представляют группу высокого риска в плане развития осложнений при седации и анальгезии;

– большинство осложнений развивается у относительно «здоровых» детей;

– использование комбинаций перечисленных препаратов обеспечивает наиболее надежный эффект, но может повышать риск развития кардиореспираторной депрессии;

– наиболее часто проявляемые побочные эффекты и осложнения: респираторная депрессия, обструкция верхних дыхательных путей, апноэ;

– общие проблемы и причины осложнений — ошибки при выборе пути введения препаратов, ошибки дозировки, недооценка состояния ребенка;

– у детей, входящих в группу повышенного риска в плане развития осложнений, предпочтительно использовать препараты внутривенно и только в условиях ОИТР при соответствующем мониторинге;

– факторы, сопутствующие развитию осложнений: неадекватный мониторинг, недоношенность, недостаточная квалификация медперсонала.

Общие правила седации и обезболивания:

– назначать препараты, используемые для седации и/или обезболивания, имеет право **только врач**;

– назначающий седацию и/или обезболивание должен иметь практический навык в использовании данных препаратов;

– врач должен иметь опыт ведения пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, и *владеть приемами обеспечения свободной проходимости верхних дыхательных путей*;

– врач должен владеть навыками мониторинга основных показателей витальных функций.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ТЕСТЫ

1. Какие утверждения, касающиеся болевого синдрома у новорожденных, верны:

- а) урежение ЧСС и АД;
- б) высокотональный, повизгивающий плач;
- в) увеличение оксигенации;

г) наиболее частое внешнее проявление боли — гримасы (поднятие бровей, зажмуривание глаз, углубление носогубного треугольника, открытые губы и рот);

д) плохой сон новорожденного с частыми пробуждениями, вплоть до постоянного бодрствования.

2. Анальгезия, контролируемая пациентом:

а) весьма вариабельна у разных пациентов в отношении потребления опиоидов после одной и той же хирургической процедуры;

б) позволяет поддерживать уровень опиоидов в плазме с учетом индивидуальной минимальной эффективной (анальгетической) концентрации;

в) улучшается при проведении поддерживающей инфузии анальгетика;

г) непригодна к использованию у детей до 12 лет;

д) может обеспечиваться введением местного анестетика через эпидуральный катетер.

3. При использовании анальгезии, контролируемой пациентом:

а) пациенты (если возможно) вводят достаточное количество опиоидов для купирования боли;

б) может возникнуть угнетение дыхания;

в) обычно отмечается определенная степень седации;

г) привыкание к препарату более вероятно, чем при его внутримышечном введении;

д) нет нужды в нагрузочных дозах, т. к. пациент в состоянии ввести достаточное количество опиоидов для купирования боли.

4. Использование НПВС для купирования болевого синдрома противопоказано:

а) у пациентов с почечной недостаточностью;

б) всех пациентов с бронхиальной астмой;

в) пациентов с кровотечениями;

г) гериатрических пациентов;

д) пациентов с пептическими язвами.

5. В отношении терапии болевого синдрома у детей верны следующие утверждения:

а) дети раннего возраста не нуждаются в лечении болевого синдрома;

б) использование морфина в педиатрической практике слишком опасно и неэффективно;

в) НПВС не используют у детей вследствие их низкой эффективности;

г) парацетамол является слишком слабым препаратом и не дает эффекта;

д) региональные методы анестезии дают хорошие результаты.

6. Седация в отделении интенсивной терапии:

а) используется для купирования спутанности сознания;

- б) уменьшает психологическую травму вследствие агрессивных методов терапии;
- в) ее эффективность оценивается по динамике ЧСС и АД;
- г) может влиять на иммунный ответ;
- д) в послеоперационном периоде предпочтительнее применения анальгетиков.

7. К основным методам оценки уровня седации относятся:

- а) анализ ЭЭГ;
- б) контроль изменений физиологических параметров;
- в) определение концентрации препарата в плазме крови;
- г) метод объективных балльных систем;
- д) определение уровня катехоламинов в венозной крови.

8. К состояниям, связанным с высоким риском развития осложнений при проведении седации, относят:

- а) недоношенные новорожденные менее 30 недель жизни;
- б) грудные дети в возрасте менее 3 мес;
- в) дети, имеющие оценку физического статуса по ASA — 3 и менее;
- г) дети с сердечно-сосудистой патологией;
- д) дети, имеющие гастроэзофагеальный рефлюкс или повреждения пищевода.

9. К абсолютным противопоказаниям проведения седации относят:

- а) острую печеночную или почечную недостаточность;
- б) острую тиреоидную недостаточность;
- в) неврологический статус, требующий постоянного контроля;
- г) политерапию;
- д) аллергические реакции на седативные препараты.

10. Какие из утверждений, касающихся проведения седации, верны:

- а) все используемые в педиатрии седативные препараты, опиаты, гипнотики могут вызвать осложнения даже в рекомендуемых дозах;
- б) большинство осложнений развивается у относительно «здоровых» детей;
- в) к наиболее часто проявляемым побочным эффектам и осложнениям относится развитие сердечно-сосудистой недостаточности;
- г) наиболее частая причина развития осложнений — ошибки дозировки или ошибки при введении препарата;
- д) у детей, входящих в группу повышенного риска развития осложнений, предпочтительно использовать пероральное введение препаратов.

11. Седативные мероприятия в отделении интенсивной терапии:

- а) применение морфина приводит к аккумуляции его метаболита — морфин-6-глюкуронида;
- б) у пациентов с почечной недостаточностью для седации наиболее пригоден меперидин;

- в) обычно приводят к развитию синдрома отмены;
- г) весьма эффективны при использовании диазепама;
- д) могут потребовать инфузии тиопентала.

Ответы: 1 — б, г, д; 2 — а, б, д; 3 — б, в; 4 — а, в, г, д; 5 — д; 6 — а, б, г; 7 — а, б, в, г; 8 — б, в, г, д; 9 — в, д; 10 — а, б, г; 11 — г, д.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Анестезия* в педиатрии : пер. с англ. / под ред. Джорджа А. Грегори. М. : Медицина, 2003. С. 969–996.
2. *Каннер, Р.* Секреты лечения боли / Р. Каннер ; пер. с англ. М. : БИНОМ, 2006. 400 с.
3. *Курек, В. В.* Руководство по неотложным состояниям у детей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. 2-е изд. М. : Мед. лит., 2012. С. 527–552.

Дополнительная

4. *Курек, В. В.* Детская анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия : практическое руководство / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. М. : Мед. информ. агентство, 2011. С. 136–170.
5. *Winter, V.* Послеоперационная противоболевая терапия у детей / V. Winter, C. Funke, A. Sablotzki // *Анестезиология и реаниматология.* 2008. № 1. С. 55–60.
6. *Рациональная фармакоанестезиология* : руководство для практ. врачей / под общ. ред. А. А. Бунятына, В. М. Мизикова. М. : Литтерра, 2006. С. 68–177.
7. *Pediatric Critical Care* / Ed. Br. P. Fuhrman, J. J. Zimmerman. 3rd ed. Philadelphia. 2006. P. 1748–1779.
8. *Roger's Textbook of pediatric intensive care* / Ed. D. G. Nichols. 4th ed. Baltimore. 2008. P. 136–165.

Шкала оценки возбуждения/седации Richmond

Баллы	Состояние	Описание
+4	Буйное	Явное агрессивное поведение; непосредственная опасность для персонала
+3	Выраженное возбуждение	Тянет или удаляет дренажи и/или катетеры и/или агрессивное поведение
+2	Возбуждение	Частые нецелеустремленные движения или десинхронизация с респиратором
+1	Беспокойство	Беспокоен или тревожен, не агрессивен
0	Спокойствие	Спокоен, бодрствует
-1	Сонливость	Не полностью бдителен, но пробуждается (более 10 с), открывает глаза на голос
-2	Легкая седация	Короткое (менее 10 с) пробуждение с открыванием глаз на голос
-3	Средняя седация	Никакой реакции (не открывает глаза) на голос
-4	Глубокая седация	Реакция (любое движение) на физический стимул
-5	Невозможность разбудить больного	Никакого ответа на голосовой или физический стимул

Примечание: оценка включает 10 баллов, разграничивающих уровни возбуждения и седации.

**Место секреции и действие гормонов при стрессовых реакциях
на операцию (М. Ф. Ферранте, Т. Р. ВейдБонкор, 1998)**

Место секреции гормона	Гормон	Действие
Гипоталамус	Кортикотропин-рилизинг гормон	Стимулирует секрецию АКТГ и β -эндорфина в аденогипофизе. Анальгезия. Противовоспалительное действие
	Антидиуретический гормон (вазопрессин)	Ретенция свободной жидкости. Синергизм с действием КРГ на аденогипофиз
Гипофиз	Адренокортикотропный гормон (АКТГ)	Стимулирует секрецию кортизола в фасцикулярной и ретикулярной зонах коры надпочечников
	Бета-эндорфин	Эндогенный опиоид (анальгезия)
	Гормон роста и пролактин	Противовоспалительное действие. Непереносимость углеводов. Мобилизация жиров. Иммуностимуляция
Кора надпочечников	Кортизол (глюкокортикоиды)	Стимуляция гликогенолиза, катаболизма белков и жиров. Иммуносупрессия. Противовоспалительное действие. Угнетение секреции АКТГ и β -эндорфина в силу отрицательной обратной связи. Продолжительная стимуляция синтеза мозговым слоем надпочечников катехоламинов
Мозговой слой надпочечников	Катехоламины	Стимуляция гликогенолиза и гликонеогенеза, катаболизма белков и жиров. Снижение секреции инсулина. Иммуносупрессия. Эндогенный опиоид (анальгезия)
	Лей- и мет-энкефалин	Противовоспалительное действие. Угнетение гонадотропина, гормона роста и секреции пролактина. Угнетение секреции АКТГ в силу обратной связи
Поджелудочная железа	Инсулин	Анаболическое влияние на обмен углеводов

Место секреции гормона	Гормон	Действие
Воспалительная реакция	Интерлейкин-1 (ИЛ-1)	Синтез макрофагов. Стимуляция секреции АКТГ и β -эндорфинов в гипофизе. Пирогенное действие. Стимуляция синтеза белков острой фазы. Усиление катаболизма белков. Активация Т- и В-лимфоцитов
	Субстанция Р	Нейротрансмиттер первичных ноцицептивных афферентов. Стимуляция высвобождения ИЛ-1 из лейкоцитов. Стимуляция выхода ГР и пролактина из аденогипофиза. Подавление секреции инсулина, индуцированной глюкозой
	Фактор некроза опухоли	Секреция лимфоцитами и моноцитами/макрофагами. Стимуляция катаболизма углеводов, белков, жиров. Пирогенное действие

Кусс-шкала (детская шкала оценки выраженности болевого синдрома по W. Buttner)

Параметр	Оценочный балл
Плач: – отсутствует – стоны, хныканье – жалобный крик	0 1 2
Выражение лица: – расслаблено, улыбается – рот искривлен – гримаса	0 1 2
Положение тела: – нейтральное – вынужденное – вытягивается, изгибается	0 1 2
Положение ног: – нейтральное – барахтается, пинается – подтягивает к телу	0 1 2
Двигательное беспокойство: – отсутствует – незначительно – беспокоен	0 1 2
Итого	0–10

Примечание: используется у детей от 1 до 4 лет; сумма баллов ≥ 4 является показанием для проведения анальгезии.

Распространенное мнение по поводу послеоперационных болей и факты, имеющие место в действительности (по М. Donovan, 1987)

Распространенное мнение	Действительные факты
Пациент убежден, что персонал знает о его болях	В 50 % случаев нет данных, что персонал об этом осведомлен
Боли, как правило, хорошо преодолеваются в стационаре	Около 58 % пациентов, находящихся в стационаре, испытывают очень сильные боли (в том числе 7 % пациентов испытывали их во время опроса)
Пациенты получают слишком много обезболивающих	Средняя суточная доза на оперированного пациента (взрослого) равна 12,4 мг морфина
Применение ненаркотических средств эффективно только при слабых болях	Нефармакологические методы воздействия эффективны у 30–50 % пациентов, преимущественно при умеренных болях, но не при слабой или очень сильной боли
Пациенты во время сна не испытывают боли	Прерывистый сон у некоторых пациентов из-за болей, даже слабых; бессонница из-за выраженных и сильных болей; просыпаются из-за болей 61 % пациентов

Примечание. Данные заблуждения благополучно существуют и в настоящее время. К этому перечню заблуждений можно добавить следующие:

- дети не воспринимают боль как взрослые и не помнят о боли, пережитой ими ранее;
- дети всегда говорят взрослым, когда испытывают боль;
- детям полезно терпеть боль — это помогает формированию характера и силы воли.

СОДЕРЖАНИЕ

Мотивационная характеристика темы	4
Основы седации.....	5
Признаки стресса и его возможные последствия.....	9
Терапия неспецифического возбуждения.....	10
Оценка седации.....	12
Причины, требующие особой оценки и лечения	14
Показания и противопоказания к седации.....	15
Препараты, используемые для седации	18
Основы обезболивания	22
Нейрофизиология боли	22
Проведение ноцицептивных сигналов	27
Физиологические механизмы боли	28
Антиноцицептивные системы.....	32
Опиоидные рецепторы.....	33
Оценка болевого синдрома.....	36
Принципы терапии боли.....	40
Препараты для обезболивания	43
Заключение	59
Самоконтроль усвоения темы.....	60
Литература	63
Приложение 1	64
Приложение 2	65
Приложение 3	67
Приложение 4	68