

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

КАФЕДРА ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

# **Современные подходы к обезболиванию в педиатрической практике**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО,

2021

УДК 616-089.5-053.2(075.9)

ББК 54.5я73

С 56

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол №7 от 28.07.2021

**Авторы:**

*Кулагин А.Е.*, заведующий кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

*Волков В.И.*, доцент кафедры детской анестезиологии и реаниматологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

*Миронов Л.Л.*, доцент кафедры детской анестезиологии и реаниматологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

*Богомолв А.Н.*, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», кандидат медицинских наук, доцент»

**Рецензенты:**

*Дегтярев Ю.Г.*, профессор кафедры детской хирургии УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

**Кулагин, А.Е.**

С 56      Современные подходы к обезболиванию в педиатрической практике: учеб.-метод. пособие / А.Е. Кулагин, В.И. Волков., Л.Л. Миронов, А.Н. Богомолв. – Минск: БелМАПО, 2021. – 49 стр.

ISBN 978-985-584-652-0

Учебно-методическое пособие содержит современные данные по подходам к терапии болевого синдрома у детей. Рассмотрены проблемы боли, ее виды и оценки выраженности болевого синдрома, даны фармакологические характеристики препаратов для обезбоживания.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Анестезиология и реаниматология» (дисциплина «Анестезиологическое обеспечение манипуляций и хирургических вмешательств»), «Неонатология» (дисциплина «Анестезия и реанимация новорожденных»), «Педиатрия» (дисциплина «Анестезиология и реаниматология детского возраста»), «Общая врачебная практика» (дисциплина «Детские болезни»), «Скорая медицинская помощь» (дисциплина «Анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия неотложных состояний на догоспитальном и первичном госпитальном этапах»), а также повышения квалификации (врачи-анестезиологи-реаниматологи, врачи-педиатры, врачи-педиатры-неонатологи, врачи общей практики, врачи скорой медицинской помощи).

УДК 616-089.5-053.2(075.9)

ББК 54.5я73

ISBN 978-985-584-652-0

© Кулагин А.Е., [и др.], 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

## ВВЕДЕНИЕ

Боль и обезболивание – важнейшие аспекты медицины критических состояний и анестезиологии. Адекватное купирование болевого синдрома у детей требует умения оценить его выраженность и правильно выбрать терапевтическую тактику, что невозможно без знаний механизмов боли и клинической фармакологии средств обезболивания.

### НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ БОЛИ

**Боль – системная реакция организма, направленная на его защиту от повреждения.** Есть и другие определения боли: «*Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения*». В эволюционном плане этот феномен связан с выживанием организма. Вообще, чувство боли – это сложный комплекс и интегративная познавательная функция, которая является нечто большим, чем просто передача ноцицептивных сигналов с периферических болевых рецепторов к ЦНС. Боль весьма субъективна, зависит от личностного опыта и во многом интегрируется с другими функциями, например, с такими как зрение и слух.

Большая 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*. Соответственно рецепция, проведение и центральная нервная обработка повреждающих сигналов составляют **ноцицепцию**.

**Ноцицепторы** подразделяются на 1) 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 др. медиаторы передают сиг-

налы на более высший уровень и 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 низкороговых механо- и терморецепторов превышает определенный уровень. По теории интенсивности ноцицептивные стимулы вызывают особо высокочастотные вспышки импульсации низкороговых 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.

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* – отсутствие боли в ответ на обычно болезненное раздражение, достигается на периферическом и/или центральном уровне. Не стоит путать анальгезию и анестезию, анестезия – 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 2 типа боли:**

**Эпикритическая – острая боль**, быстро осознается, легко детерминируется и локализуется, к ней быстро развивается адаптация, 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.

**Протопатическая – грубая боль**, осознается более медленно, 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 сек. 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:

- принцип множественности и многосегментарности афферентных путей, идущих в нескольких нервных стволах и сплетениях и входящих в ЦНС на разных уровнях;
- наличие прямых сегментарных и окольных путей с множественными переключениями, например, в периферических вегетативных и спинальных ганглиях, в интрамуральных сплетениях;

- 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 выше сказанному, 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.

Выделяют и **нейропатическую (нейрогенную) боль** (НБ) – когда причину боли найти не удастся. В основе нейропатической боли лежат патологические (абerrантные) соматосенсорные процессы в периферической или центральной нервной системе. Часто является одним из последствий травмы центрального или периферического отделов нервной системы (НС) с потерей восходящих соматосенсорных функций (обусловлена изменениями боль 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 (отмечают подростки и взрослые). 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. Характерны следующие признаки:

- сочетание боли с сенсорным дефицитом;
- аллодиния (боль, возникающая при не болевой стимуляции) и гипералгезия (гиперответы на обычные болевые стимулы);
- гиперпатия;
- 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** (механическое повреждение, ожог кожи), развивается одновременно с повреждением, ее сила зависит от интенсивности травмы, после устранения повреждения она быстро исчезает. Обычно хорошо купируется анальгетиками. Задержка с лечением пер-

вичного поражения или неадекватная терапия могут способствовать развитию хронической боли. Устойчивые и рецидивирующие формы боли называют **хронической** болью. Хроническая боль обычно определяется продолжительностью болевого ощущения свыше 3 месяцев. Не имеет полезного биологического значения.

Подводя итог выше сказанному, необходимо подчеркнуть – **механизмы боли и ее контроля при различных болевых синдромах – весьма различны**. Это требует выбора рациональной терапии ноцицептивной, нейропатической, воспалительной боли, боли при онкологических заболеваниях. Боль не является синонимом ноцицепторов, 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. *Gasser H.S.* и *Grundfest H.* (1939) предложили классификацию нервных волокон, представленную в табл. 1.

Таблица 1

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

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

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

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БОЛИ

При болевом раздражении **на периферии** происходит местное высвобождение серотонина, гистамина, брадикинина, аденозина, норадреналина, фосфолипидов, ионов водорода и калия, субстанции  $P$  (периферического болевого трансмиттера), которые могут увеличивать реактивность периферических ноцицепторов к болевым стимулам. Фосфолипиды расщепляются фосфолипазами до арахидоновой кислоты, а затем при участии циклооксигеназы (простагландин-синтетазы) и липооксигеназы образуют простагландины и лейкотриены.

**Простагландины  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $I_2$  и лейкотриен  $B_4$  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  $B_4$  действует путем активации нейтрофилов, моноцитов и другого лейкотриена 15S HETE. **Фармакологическое воздействие на эти местные факторы может осуществляться через ингибирование простагландинов** (ацетоминофен, ибупрофен, вольтарен), которые могут погасить или снизить передачу боли.

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

Глутамат взаимодействует с АМПК (амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-проприоновая кислота) и NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторами. Субстанция  $P$  реагирует с нейрокинин-1-рецепторами постси-

наптической мембраны. Вообще, считается, что активация NMDA-рецепторов ответственна за гипералгезию («взвинчивание» боли) и некоторые изменения при нейропатиях.

С другой стороны, ноцицептивный импульс может быть ингибирован или полностью заблокирован на уровне вставочных нейронов задних рогов спинного мозга, если последние загружены «безболевогой» 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 чрезкожной стимуляции нервов электротоком (TENS). Это так называемая теория «входных ворот», разработанная нейрофизиологами *R. Melzack* и *P. Wall* в 1965 году.

В задних рогах спинного мозга образуются и болевые тракты: **спиноталамический** – более древний, заканчивается в зрительном бугре и **спиннокортикальный** – 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 (желатиновая субстанция) – увеличивают чувствительность и значимость сигнала. Эта 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 афферентных связей, восходящих через неспецифические таламические ядра к коре больших полушарий, гипоталамусу и лимбической системе. Функции 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) 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 (кровообращения, дыхания, глотания, кашля и чихания), требующими координации нескольких афферентных и эфферентных систем;
- принимает участие в регуляции позы и целенаправленности движений.

**Таламус (*talamus 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 spino-talamicus*, 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, анализ и синтез. Таламус соединен как восходящими, так и нисходящими аксонами с двумя корковыми зонами:  $S_I$  и  $S_{II}$  (первая и вторая соматосенсорная зоны). Первая расположена на постцентральной извилине непосредственно позади глубокой борозды, вторая лежит на верхней 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. Сообщается с новой корой в области лобной и височной долей. Лимбическая система контролирует эмоциональное поведение, управляя тем самым всей совокупностью внутренних факторов, мотивирующих деятельность человека:

- Обеспечивает усовершенствование приспособления организма к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды.
- Проводит оценку сенсорной информации в соответствии с эмоциональным состоянием.
- Отвечает за приобретенное мотивационное поведение.
- Сопоставляет поступающую сенсорную информацию с информацией, накопленной в процессе жизненного опыта (т.е. с памятью), в результате этого происходит запуск тех эмоциональных поведенческих реакций, которые в прошлом оказались полезными в аналогичных условиях.

Под **эмоциями** понимают наши чувства и 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, сердце, и железы, отвечает за нервную регуляцию внутренней среды, не находится под непосредственным контролем со стороны сознания. Подразделяется на отделы: симпатический и парасимпатический. Активация симпатического отдела идет за счет болевых раздражителей; парасимпатическая активизируется анаболическими процессами. Эффекты, связанные с влиянием этих отделов на различные органы хорошо изложены в учебниках физиологии. Но, необходимо отметить, что *адреналин и норадреналин могут потенцировать болевой синдром* (особенно адреналин).

### АЛГОГЕНЫ 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 (ПГЕ<sub>1</sub> сенсibiliзирует рецепторы боли, а F<sub>2α</sub> действует на

них антагонистически). Ацетилхолин также участвует в проявлении болевого феномена (гипоксия, низкое  $pO_2$  – вызывают болевой синдром, скорее всего за счет биологически-активных веществ). Самые сильные боли – это ишемические.

### **ТОРМОЗНЫЕ – ПРОТИВОБОЛЕВЫЕ СИСТЕМЫ**

Организм обладает целым рядом возможностей снижения активности своих центральных ноцицептивных систем. Эндогенное подавление боли связано с обнаруженными в начале 70-х годов *опиатными рецепторами* и связывающихся с ними *лигандов*, вырабатываемых самим организмом (эндорфин, метионин- и лейцин-энкефалин, донорфин). Опиатные рецепторы располагаются по всему организму, но наибольшее их скопление имеет место в нейрональных структурах головного и спинного мозга.

**Эндорфины, энкефалины, донорфин** – 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 высоко специфично. ЭОП включают свыше 20 веществ с опиатоподобной активностью; 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 (бег и т.п.).

Анальгетический эффект эндогенных опиоидных пептидов может осуществляться 3 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 ( $\mu$ ), каппа ( $\kappa$ ) и дельта ( $\delta$ ) рецепторы. Данные рецепторы различаются по конфигурации, анатомическому расположению, сродству к определенным лигандам и типу боли, которую они преимущественно подавляют. Сигма-рецепторы ( $\sigma$ ) теперь не относятся к опиоидным, так как 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.

**Мю-рецепторы** создают супраспинальную анальгезию и спинальную анальгезию, действуют на уровне структур головного (III–IV слои коры, таламус, периаквадуктальное серое вещество) и спинного мозга (*substantia gelatinosa*). Для возникновения анальгезии должно быть занято около 25% рецепторов. Выделяют  $\mu_1$ - и  $\mu_2$ -рецепторы:

- $\mu_1$ -рецепторы обладают высоким сродством к опиоидам и связаны с супраспинальной анальгезией, играют роль в развитии физической зависимости;
- $\mu_2$ -рецепторы обладают более низким сродством к опиоидам, ответственны за характерные для опиоидов побочные эффекты – респираторную депрессию, угнетение перистальтики желудочно-кишечного тракта, брадикардию, седацию; связаны со спинальной анальгезией.

**Агонисты:**  $\beta$ -эндорфин, метил-энкефалин, морфин и морфиноподобные соединения (фентанил, промедол, кодеин). Могут вызывать следующие *эффекты*: супраспинальная анальгезия, физическая зависимость, респираторная депрессия, брадикардия, угнетение перистальтики кишечника, умеренная седация; помимо этого, может наблюдаться миоз (сужение зрачка), гипотермия, эйфория и состояние каталепсии, снижение чувствительности бароцепторов, 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*) – изучены недостаточно. Выделяют  $\kappa_1$ -,  $\kappa_2$ - и  $\kappa_3$ -рецепторы. Каппа<sub>1</sub>-

рецепторы обеспечивают спинальную, а каппа<sub>3</sub> – супраспинальную анальгезию. *Агонисты*: морфин, пентазоцин, буторфанол, динорфин. *Эффекты*: спинальная анальгезия, выраженный седативный эффект (возможно с минимальным влиянием на дыхание), миоз, угнетение высвобождения АДГ; возможно снижение аппетита. Не вызывают эйфории, риск развития физической зависимости невелик. *Антагонист* – налоксон.

**Дельта-рецепторы** – преимущественно локализируются 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  $\mu$ -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*, так как 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.

Не стоит забывать, что в процессе возбуждения/торможения ноцицептивных рецепторов участвуют более 35 различных субстанций, включая ионы калия, водорода, молекулы оксида азота, тканевые и плазменные альгогены, нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид и др.). А также то, что кроме контроля проведения болевых импульсов опиоидные рецепторы участвуют в других физиологических и патофизиологических процессах: мембранный ионный гомеостаз, рост и деление клеток, эмоциональная составляющая, судороги, аппетит, ожирение, кардиоваскулярный и дыхательный контроль; имеют мощную нейро- и кардиозащитную функцию.

На основании выше сказанного следует отметить, что ***анальгетический эффект прежде всего опосредован  $\mu$ - и каппа-рецепторами***, но в большей степени  $\mu$ -рецепторами. Активность центральных анальгетиков по отношению к опиоидным рецепторам и фар-

макологические эффекты стимуляции рецепторов представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

**Действие анальгетиков по отношению к опиоидным рецепторам**

Препарат	Тип рецептора		
	мю ( $\mu$ )	каппа ( $\kappa$ )	дельта ( $\delta$ )
Morphine, Fentanyl, Meperidine, Codeine	агонист	антагонист	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 3

**Эффекты фармакологической стимуляции опиоидных рецепторов**

Эффект	$\mu_1$	$\mu_2$	$\delta$	$\kappa$
Супраспинальная анальгезия	да	–	только в высоких дозах	–
Спинальная анальгезия	да	да	Да	да
Поведение	эйфория	–	–	седация
Вентиляция	–	депрессия	–	депрессия
Зрачки	миоз	–	–	миоз
Зависимость	да	–	да	–
Кишечник	–	ингибирование	эндотоксиновый шок	–

Дифференциация на агонисты и антагонисты – основа фармакологии рецепторов. *Полные агонисты* при связывании с рецепторами вызывают максимально возможный ответ. *Парциальные (частичные) агонисты* – имеющие 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 большой выраженности. *Антагонисты* – связываются с рецепторами, но не активируют их, в ро-

ли антагонистов могут выступать и парциальные агонисты. *Агонист–антагонисты* – активируют одну группу опиоидных рецепторов (действуя как полный или парциальный агонист), а другую группу рецепторов блокируют, подобно антагонистам.

Морфин и подобные ему опиаты являются  $\mu$ -агонистами, а препараты, которые блокируют действие опиатов на  $\mu$ -рецептор, например, налоксон, являются антагонистами. Опиоиды, широко применяемые при лечении болевого синдрома, являются  $\mu$ -агонистами (морфин, промедол, фентанил, кодеин). Все  $\mu$ -агонисты активно подавляют ноцицептивные реакции, вызываемые термическими, механическими, электрическими или химическими раздражителями, в клинических условиях высоко эффективны и при хроническом болевом синдроме. При длительном применении развивается тяжелая форма психической и физической лекарственной зависимости. Каппа-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 приводит к увеличению эквивалентной дозы препарата для достижения максимального эффекта. ***Длительное использование  $\mu$ -агонистов может увеличить чувствительность пациента к действию сигма-агонистов.*** Доказано, что местные анестетики,  $\alpha_2$ -агонисты – потенцируют действие  $\mu$ -опиоидов, особенно в случаях лечения хронической боли, когда высока вероятность проявления устойчивости. Агонисты  $\alpha_2$ -рецепторов (клофелин) могут потенцировать действие морфина при купировании острой боли и при лечении хронических болевых состояний. Кроме того, клофелин (гемитон, клонидин) вызывает седацию и гипотензию.

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 могут влиять в большей степени, чем сам характер операции или травмы. ***АКТГ и кортикостероиды уменьшают анальгетическую активность экзогенных опиатов, снижают порог болевой чувствительности*** и тем самым обостряют ощущение боли.

Теория «входных ворот» полагается не только на периферическую стимуляцию и передачу импульса, но также на модуляцию и трансмис-

сию 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).

Решая проблему анальгезии необходимо помнить некоторые моменты:

- системное введение мю-опиоидов активирует опиоидергические механизмы на супраспинальном, спинальном и периферическом уровнях;
- периферический компонент может составлять 50–60% суммарного анальгетического эффекта при системном введении морфина;
- периферические опиоидные механизмы – не только важная роль в развитии анальгезии, но и важная роль в развитии толерантности при системном введении опиоидов;
- уровень анальгезии коррелирует с прочностью связывания опиоида с рецептором (морфин связывается с  $\mu$ -рецепторами на 68%, а фентанил на 81%);
- при изучении анальгетического эффекта не учитываются индивидуальные особенности и эмоциональные аспекты боли;
- эффективность анальгезии исследуется при острой боли (разница в физиологии острой и хронической боли);
- золотой стандарт эффективности опиоидов – обезболивающее действие 10 мг парентерально введенного морфина;
- анальгетический эффект морфина принят за единицу;
- имеют место сложные правила учета и списывания опиоидов, боязнь их побочных эффектов (особенно ятрогенной наркомании – не оправдано у онкологических пациентов), что необоснованно снижает показания для их применения.

## ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА

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

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

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-ти бальной цифровой шкале адекватным можно признать обезболивание, когда ребенок набирает не более 3-х баллов.

Оценка выраженности болевого синдрома у детей раннего возраста весьма затруднена. Эти **дети 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 такие моменты, как:

- 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).

Как ориентир к действию, у детей можно использовать шкалу оценки боли разработанную *Hannallak et al.* в 1991 г. (табл. 4). Попытка количественно оценить болевой симптом осуществима у детей начиная с 3-х летнего возраста. Дети, начиная с 5-ти летнего возраста, могут выразить имеющуюся у них боль с помощью цифровых шкал от 0 до 5 и от 0 до 10 у более старших детей (рис. 1). Иногда дети демонстрируют отличительные признаки указывающие на локализацию боли: вынужденное положение, фиксация конечностей. Необходимо 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.*

Таблица 4

**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, прикосновение, успокаивается	1
	плачет, не реагирует 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 (не говорящий ребенок – нет вынужденной позы)	0
	умеренная боль, без локализации (сгибание конечностей у не говорящих детей)	1
	выраженная боль с локализацией (не говорящий 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.

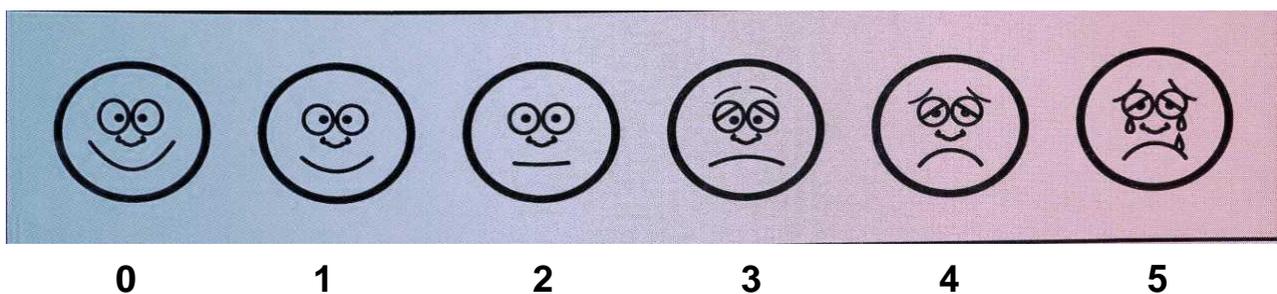


Рисунок 1. Шкала мимической оценки боли: 0 – боли нет; 1 – легкая боль; 2 – умеренная боль; 3 – сильная боль; 4 – очень сильная боль; 5 – невыносимая боль.

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. 5).

Таблица 5

### Шкала оценки боли CRIES

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла
Плач	нет	повизгивающий, высокотональный	безутешный
Потребность в O <sub>2</sub> для поддержания SaO <sub>2</sub> > 95%	нет	< 30% O <sub>2</sub>	> 30% O <sub>2</sub>
Увеличение витальных признаков	ЧСС и АД = или < предоперационных	увеличение ЧСС и АД < 20% предоперационных значений	увеличение ЧСС и АД > 20% предоперационных значений
Выражение лица	обычное	только гримасы	гримасы / похрюкивание
Бессонница (при наблюдении в течение часа)	нет	плохо спит, часто пробуждается	постоянно бодрствует

Примечание: при оценке – 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).

После оценки болевого синдрома принимается решение по его лечению. После назначения анальгетиков проводят *обязательное наблюдение за поведением детей для оценки степени обезболивания* (при обезболивании снижается степень раздражительности, появляется сонливость, ребенок начинает играть, прекращается плач). При сомнении в наличии болевого синдрома помните: то, что болезненно для взрослого, вызывает боль и у ребенка!

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

- активацию симпато-адреналовой системы, увеличение уровня катехоламинов (на первых этапах преобладает адреналин, затем норадреналин), кортизола, АКТГ, вазопрессина, гормона роста, глюкогона; это проявляется гипертензией, централизацией кровообращения, одышкой, может иметь место повышенное потоотделение, снижение количества желудочного и панкреатического сока, снижается рН желудочного сока, гаснет моторика кишечника;
- создаваемый болевым синдромом фон усиливает катаболическую направленность метаболических процессов;
- гипергликемию – снижается толерантность к глюкозе и увеличивается резистентность к инсулину (уровень секреции инсулина повышается);
- 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);
- отмечается веноконстрикция (снижается венозная емкость) и повышается тонус артериального русла (увеличивается ОПСС), увеличивается работа сердца; гипердинамический режим влечет увеличение ЧСС при снижении УО;
- усиливается обмен веществ и возрастает потребность в кислороде (угроза развития гипоксии);
- возрастает продукция углекислого газа; повышается работа системы дыхания (увеличивается ЧД, углубление дыхания у детей старшего возраста происходит не всегда), возрастает угроза гиповентиляции;
- может иметь место сдвиг гемостаза в сторону гиперкоагуляции;
- возможно увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

## ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛИ

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

- Прерывание болевой импульсации наркотическими анальгетиками. Главным их достоинством является простота применения и надежность эффекта, а недостатком – неизбежные побочные эффекты. По мнению большинства исследователей, трудно найти препарат, который давал бы надежную анальгезию в дозах, не угнетающих дыхание.
- Анальгезия ненаркотическими (противовоспалительными) анальгетиками и другими препаратами способными подавлять боль.
- Различные виды блокад, которые прерывают периферическую импульсацию: перидуральная, пресакральная, интеркостальная и др. Главные их достоинства – надежный анальгетический эффект, положительные влияния на микроциркуляцию и метаболизм. Недостатки – относительная трудоемкость и вероятность развития гемодинамических осложнений.
- 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 центров саморегуляции и должна сохранять адаптационно-компенсаторные механизмы. Проводя терапию боли, надо помнить, что болевой феномен имеет различную патофизиологическую основу и поэтому терапию следует ориентировать на специфические механизмы, характерные для каждого вида боли (табл. 6), а также не забывать алгоритм лечения боли у детей (рис. 2). При этом должны соблюдаться основные принципы назначения анальгетиков:

- **ступенчато** – 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);
- **по часам** – анальгетики должны назначаться по строгой схеме, т.е. каждые 4–6 часов, в зависимости от их продолжительности действия и интенсивности боли, *ребенок не должен испытывать «прорывы»*

боли, это увеличивает у них чувство страха перед болью и беззащитности, помимо этого для устранения такой боли потребуются повышенные дозы анальгетиков;

Таблица 6

**Эффективность препаратов при различных видах боли**

Препарат	Боль при воздействии повреждающих стимулов	Боль при воспалении	Нейрогенная боль и гиперчувствительность	Нейрогенная боль и аллодиния
мю- / сигма-опиоиды	++	++	+	+ / -
каппа-опиоиды	+ / -	+		
$\alpha_2$ -агонисты	++	++	+	
НПВС		+		
NMDA-антагонисты			++	++

- **индивидуально** – анальгетик и его доза, интервал и путь введения подбирается каждому ребенку персонально, выбранная доза не должна допускать «прорывные» боли; отмена наркотических анальгетиков осуществляется постепенно;
- **перорально** – назначать анальгетик лучше всего (если имеется такая возможность) наиболее простым и безопасным методом – перорально, так как дети боятся инъекций, при наличии венозного катетера лучше использовать внутривенный путь введения, оптимально в виде непрерывной инфузии.

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**. 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-ти бальной 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 часов после травмы или операции.



Рисунок 2. Алгоритм терапии боли у детей.

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

- новорожденные и грудные дети вследствие незрелости нервной системы не чувствуют боли – огромное заблуждение, дети более чувствительны к болевым раздражителям;
- острая боль не вызывает серьезных последствий и не ведет к формированию хронического болевого синдрома – вызывает и ведет к формированию хронической боли;
- дети быстро привыкают к наркотикам – при терапии умеренной и сильной боли – нет.

## **АРСЕНАЛ БОРЬБЫ С БОЛЬЮ**

### **НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ**

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

- 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.
- 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.
- 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.
- Передача болевых импульсов по А-волокам (в норме не являются ноцицептивными), как результат патологических изменений периферических и/или центральных нейрональных процессов.
- 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 (табл. 7). Анестезиолог должен учитывать, что очень часто дети не сообщают обо всех побочных эффектах (запор, дисфория), это требует целенаправленного их расспроса. Побочные эффекты должны активно выявляться и лечиться. При выраженных побочных эффектах 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

Со стороны ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> <li>- анальгезия;</li> <li>- седация и сонливость;</li> <li>- эйфория и дисфория;</li> <li>- сужение зрачков (миоз);</li> <li>- тошнота и рвота;</li> <li>- судороги у новорожденных и старших детей при использовании высоких доз (особенно меперидина);</li> <li>- развитие устойчивости и физической зависимости.</li> </ul>
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> <li>- брадикардия (фентанил, морфин);</li> <li>- тахикардия (меперидин);</li> <li>- выброс гистамина и вазодилатация.</li> </ul>
Система дыхания	<ul style="list-style-type: none"> <li>- уменьшение минутной вентиляции легких, ЧД и ДО;</li> <li>- депрессия дыхательного центра на увеличение PaCO<sub>2</sub>;</li> <li>- угнетение кашлевого центра (особенно кодеин).</li> </ul>
Желудочно-кишечный тракт	<ul style="list-style-type: none"> <li>- угнетение перистальтики и развитие запоров;</li> <li>- билиарный спазм;</li> <li>- снижение желудочной, печеночной и панкреатической секреции.</li> </ul>
Мочеполовая система	<ul style="list-style-type: none"> <li>- увеличение тонуса гладкой мускулатуры мочевыводящих путей и мочевого пузыря и задержка мочи;</li> <li>- снижение диуреза.</li> </ul>
Эндокринная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>- увеличение выброса АДГ;</li> <li>- уменьшение гормонов стресса;</li> <li>- увеличение уровня глюкозы в крови.</li> </ul>

**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 часов. У детей старше 6 мес (все возраста) – 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 часов (у новорожденных возможно до 10–12 ч).

При пероральном приеме назначают в дозе 0,2–0,3 мг/кг каждые 4–6 часа, пик действия отмечается через 60 минут. Невысокое усвоение препарата при приеме *per os* обусловлено низкой кишечной абсорбции и эффектом «первого прохождения» – в системный кровоток поступает только 1/3 принятой внутрь дозы. В ротовой полости практически не вса-

сывается. В условиях ОИТР предпочтительнее и безопаснее внутривенное постоянное введение в дозе 0,01–0,04 мг/кг в час в зависимости от интенсивности боли

В малых дозах (до 0,1 мг/кг) морфин вызывает анальгезию без утраты сознания. У взрослых больных появляется чувство эйфории. Если больному вводить морфин вне болевого синдрома, то могут развиваться явления дисфории, страха и беспокойства, затуманенность сознания, сонливость, неспособность к концентрации. Неблагоприятные воздействия со стороны ЦНС включают тошноту (30–40% случаев), рвоту, зуд, миоз, а при больших дозах – судороги. Судороги 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 эводемических, здоровых пациентов, в лежачем положении. Вазодилатация обусловлена высвобождением гистамина. Значительная гипотензия может наблюдаться при сочетании с диазепамом и на фоне гиповолемии, поэтому применение морфина у больных 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 дыхательный объем. 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. 8). Анестезиолог не должен забывать, у детей в возрасте 6–7 лет можно успешно использовать анальгезию, контролируемую пациентом.

## 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 (час)
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

Морфин метаболизируется в печени, почках, головном мозге – через глюкоронизацию, выводится в основном почками, небольшая часть выводится с желчью. До 87% принятой дозы выводится в первые 72 часа; при почечной недостаточности – процесс затягивается – накопление токсичных метаболитов – повышение вероятности развития побочных эффектов;  $T_{1/2}$  около 1,9 ч. До 8% выводится в неизменённом виде. При метаболизме образуются два основных метаболита: 1) морфина-6-глюкоронид – в 20–45 раз активнее морфина при эпидуральном введении и в 4 раза при подкожном, является важной кумулятивной составляющей при обезболивании морфином; 2) морфина-3-глюкоронид – имеет место постепенное накопление этого токсического метаболита – может вызывать периферические невропатии и энцефалопатии.

**Фентанил** – препарат быстрого действия и короткой продолжительности. В 80–130 (в среднем в 100) 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 5 мкг/кг и более. Это может создать проблемы с вентиляцией легких. Поэтому для профилактики данного явления необходимо его медленное введение и использование на фоне бензодиазепинов или миорелаксантов. На фоне введения фен-

танила возможно снижение ЧСС. Использование повторных или высоких доз может сопровождаться длительным угнетением дыхания. Это особенно важно для новорожденных, 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 уходит 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 в минуту.

В настоящее время широкое применение нашли трансдермальные терапевтические системы для аппликаций на кожу, которые обеспечивают постепенное дозирование с длительным анальгетическим эффектом – 72 часа. Такие системы являются препаратами выбора для пациентов с нарушением функции почек.

И последнее, что должен помнить анестезиолог – табак, карбамазепин, фенобарбитал – ускоряют метаболизм фентанила и существенно снижают его эффективность.

**Промедол** (тримеперидин) – в 3–4 раза слабее морфина. Реже вызывает тошноту и рвоту; при внутривенном введении способен угнетать дыхание. Доза 0,1 мг/кг или можно назначать из расчета 0,1 мл 1% раствора на год жизни ребенка. Детям редко вводят более 1 мл 1% раствора. Действует 3–4 часа, у новорожденных до 12–24 часов. Может отмечаться эйфория и ортостатическая гипотензия, но респираторная депрессия отмечается реже, чем при использовании морфина.

Помнить – основные метаболиты меперидиновая и нормеперидиновая кислоты. Накопление нормеперидиновой кислоты способно вызывать судороги, делирий и оказывать отрицательные нейрокognitive эффекты. При этом,  $T_{1/2}$  промедола составляет 2;4–4 часа, а норперидина – 8–12 часов. Поэтому, для обезболивания оптимально использовать

не более 48 часов. И последнее, используемый в странах Европы Меперидин – нельзя считать полным аналогом промедола.

**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 часов, внутривенное введение не рекомендуется. Могут отмечаться тошнота, рвота и запоры. Наиболее часто кодеин используют в комбинации: кодеин 8–30 мг и парацетамол. Около 10% введенного кодеина метаболизируются в морфин. Значительная часть препарата глюкуронизируется и выводится почками в виде неактивного вещества.

**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.

Говоря о опиоидных анальгетиках, необходимо отметить, что помимо их основных побочных эффектов (тошнота и рвота, запоры, снижение уровня сознания, кожный зуд) в настоящее время выявлены их дополнительные отрицательные эффекты.

1. Опиоид-индуцированная послеоперационная гиперальгезия, которая может повышать интенсивность острой послеоперационной боли и является фактором риска формирования хронического послеоперационного болевого синдрома (выраженность опиоид-индуцированной гиперальгезии носит дозозависимый характер): профилактика – назначение микродоз кетамина).
2. Обусловленная опиоидной анальгезией послеоперационная иммуносупрессия.
3. Индуцированное опиоидами снижение мощности местных анестетиков.

Помнить, что применение опиоидных анальгетиков в интра- и раннем послеоперационном периоде влечет риск формирования наркотической зависимости, особенно при:

- длительности назначения наркотических анальгетиков свыше 7–10 дней;
- применение высоких доз наркотических анальгетиков;
- принадлежности к мужскому полу;
- приеме бензодиазепинов и антидепрессантов;
- алкогольной зависимости.
-

## 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 (табл. 9). Обычно данные препараты назначаются в сочетании с традиционными анальгетиками, после подбора оптимальной их дозы. Хотя при нейропатических болях они назначаются как основные препараты.

Таблица 9

### Адьювантные анальгетики

Неспецифические анальгетики	Анальгетики для терапии нейропатической боли	Анальгетики для терапии скелетно-мышечной боли
Антидепрессанты	Антидепрессанты	Бензодиазепины
Альфа <sub>2</sub> -адреномиметики	Антиконвульсанты	Миорелаксанты
Нейролептики	Агонисты ГАМК	Кортикостероиды
Кортикостероиды	Симпатолитики	Ингибиторы остеокластов
Местные анестетики	Блокаторы NMDA-рецепторов	
	Кальцитонин	

### 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 антидепрессантов отражением основного, психотропного свойства этих веществ или самостоятельным фармакологическим эффектом. Не стоит забывать, что длительный болевой синдром индуцирует депрессию, а депрессивное состояние 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. Возможно, 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 у 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 в сутки. 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 амитриптилин в дозе 1 мкг/кг/сут, дозу плавно увеличивают до достижения эффекта, в частности устранения дизестезии и аллодинии. Альтернативными препаратами считаются нортриптилин, доксепин, имипрамин.

### **Альфа<sub>2</sub>-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  $\alpha_2$ -рецепторы, ингибируя выброс норадреналина из нервных окончаний центральных и периферических нейронов. Препарат не вызывает значительного моторного блока, но оказывает выраженный седативный эффект. 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  $\alpha_2$ -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 массы тела

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* – уменьшает симпатoadреналовый стрессорный ответ и гемодинамические сдвиги на интубацию трахеи и болевые раздражители во время операции.

При сравнении анальгетического эффекта клонидина в дозе 2 мкг/кг при внутримышечном и эпидуральном введении, отмечено, 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. Сохраняет анальгетическую активность в условиях толерантности к морфину. Используется при хронической головной боли и нейропатических болях.

Независимо от применяемого метода – артериальная гипотензия является достаточно частым осложнением и 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 продолжаются 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.

**Кетамин** – в субнаркологических дозах (приблизительно 0,4 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 минут и продолжается 2–3 часа. При введении в мышцу 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 часов – является показанием для курсового назначения 1 капсулы кетамина гидрохлорида (200 мг) на ночь (для взрослых). Отмечается, что препарат более эффективен в отношении более соматического происхождения, нежели висцерального.

Кетамин может быть эффективным препаратом при лечении нейропатической боли, устойчивой к применению опиоидов. При парентеральном введении 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 опиоидов. Кетамин вызывает увеличение АД и ЧСС с увеличением минутного объема сердца. Частыми побочными эффектами являются галлюцинации и другие психические нарушения.

Подводя итог: периоперационное назначение микродоз кетамина снижает частоту формирования хронического послеоперационного болевого синдрома.

### **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. Блокада натриевых каналов нейронов в ядрах тройничного нерва понижает активность патологически усиленного возбуждения; а 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 у взрослых в дозе 0,6–0,8 г не развивается анальгетический эффект, диагноз типичной тригемиальной невралгии следует подвергнуть сомнению. У детей рекомендуется следующая схема применения карбамазепина: первоначальная пероральная доза 10 мг/кг в сутки в один или два приема, поддерживающая 20–30 мг/кг в сутки 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 онкологическими 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**

***Нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)*** – широко используются для терапии легкой или умеренной боли. Занимают первую ступень анальгетической лестницы (ВОЗ, 1986). Не вызывают привыкания и широко применяются для лечения ноцицептивных соматических болевых синдромов. Обеспечивают анальгезию за счет блокирования продукции периферических простагландинов вследствие подавления активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Эффекты метаболитов арахидоновой кислоты представлены в табл. 10.

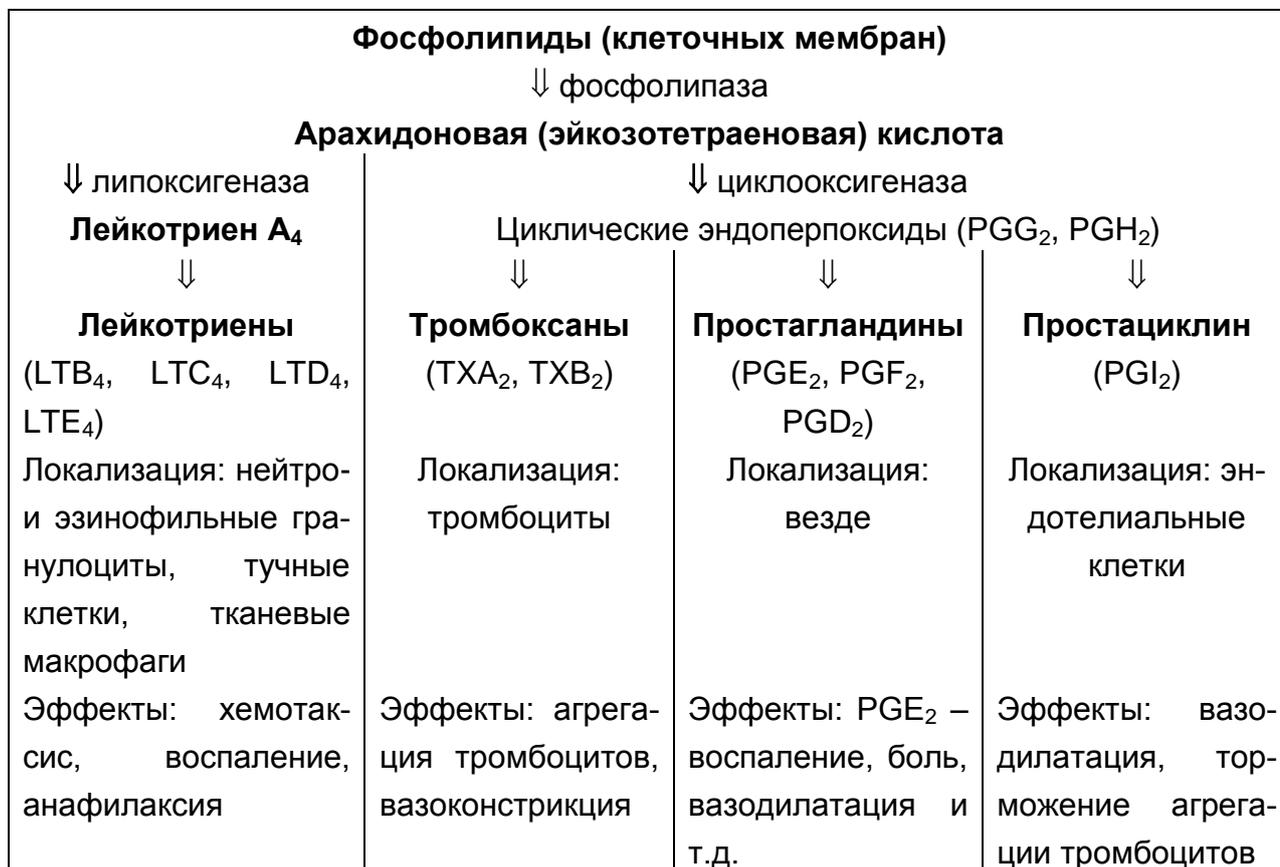
Во время воспаления простагландины сенсibiliзируют периферические ноцицепторы к воздействию брадикинина и серотонина, вызывая при этом боль даже тогда, когда концентрация последних слишком мала для стимуляции этого эффекта. Болеутоляющий эффект НПВС отчасти связан и с их противовоспалительным действием,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

- необратимое подавление – аспирин необратимо ацетилирует ЦОГ, все остальные НПВС подавляют ЦОГ обратимо;

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

Таблица 10

**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. 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, им присуща определенная центральная анальгетическая активность; НПВС 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 кайнурической кислоты – которая 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, при этом, чем выше клинический эффект, тем выше его токсичность (табл. 11);
- 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

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 и 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 пристрастия. К сожалению, в зависимости от дозы, они 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 педиатриче-

ской практике при болях малой и умеренной интенсивности. 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.

Фармакокинетика: связывание с белками плазмы достигает 20–25%; период полувыведения – 2–3 часа, у новорожденных 2–5 часов; метаболизируется в основном в печени, 80% выделяется через почки в виде глюкуронида или сульфата, 3% выводится в неизмененном виде. Максимальная концентрация в сыворотке после приема *per os* 10–60 минут.

Назначают по 10–15 мг/кг каждые 4–5 часа, до максимальной суточной дозы – 75 мг/кг (у недоношенных новорожденных – 40 мг/кг в сутки). В суппозиториях суточную дозу вводят в 2 приема или по 10–15 мг/кг каждые 6 часов. Не рекомендуется детям до 3 лет. В дозе 10–15 мг/кг имеет мало побочных эффектов. У взрослых и подростков с массой тела более 50 кг разовая доза 0,5 каждые 6 часов, максимальная разовая доза 1,0, а суточная 4 г. Значительная передозировка или отравления могут вызвать фульминантную печеночную недостаточность и смерть. К счастью, неотложное введение N-ацетилцистеина *per os* или парентерально может предупредить развитие этой трагедии.

**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 часа. 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, подвергается демитилированию, деацетилированию и глюкоронидации; 5–10% выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения очень вариабелен: новорожденные – около 20 часов, старшие дети 11–16 часов, взрослые 2,6–11,2 часа. Осторожно назначается у детей до 7 лет. Доза *per os*: 0,5–2 мг/кг в сутки в 2–4 приема, максимальная суточная доза 4 мг/кг; при рек-

тальном 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 3 метаболита, которые выводятся почками. Только 1% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде. Имеет короткий период полураспада: 1–2 часа, у взрослых 2–4 часа. Доза 6–10 мг/кг, каждые 6 часов, максимальная суточная доза 40 мг/кг; у подростков и взрослых назначают 0,4–0,6 г. каждые 6–8 часов, максимум до 2,4 г в сутки.

**Вольтарен (ортофен, диклофенак)** – 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 часа. В крови на 99% связывается с белками плазмы. Выражен эффект «первичного 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*: 2–3 мг/кг/сут в 2–3 приема; через 2–3 дня суточную дозу уменьшают до 0,5–0,8 мг/кг/сут; взрослые по 50 мг 3 раза в день.

**Аспирин (ацетилсалициловая кислота)** – 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 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; подростки и взрослые разовая доза 0,5–1,0 г, максимальная суточная – 4,0 г.

**Кетродол (кетролак трометамин)** – 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 минут, достигая максимума через 1–2 часа, продолжительность действия 4–6 часов. При внутримышечном введении начало анальгетического эффекта через 30 мин, максимум через 1–2 часа и продолжительность 4–6 часов. Практически полностью связывается с белками плазмы – на 99,2%; период полувыведения 3,8–8,6 часов; основной путь биотрансформации – конъюгирование с глюкуроновой кислотой; 90% выводится с мочой, причем 60% в неизмененном 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 кетродол, аспирин и др. ингибиторы циклооксигеназы; гипокоагуляция и геморрагические диатезы; гиповолемия и дегидратация. Не рекомендован детям до 16 лет (отсутствие достаточного клинического опыта), хотя многие клиники используют данный препарат для купирования болевого синдрома у детей, коротким курсом. Осторожно используют при артериальной гипертензии и недостаточности кровообращения (вызывает задержку жидкости в организме подобно др. 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 часов. Если боль возобновляется через 3–5 часов, то дозу можно увеличить на 50%. Если боль не рецидивирует в течение 8–12 часов после инъекции, очередную дозу снижают на 50% или увеличивают интервал между введениями до 8–12 часов. Максимальная суточная доза 90 мг, для пожилых – 60 мг. Курс до 5 суток. У детей можно использовать при внутримышечном или внутривенном введении 0,5 мг/кг каждые 6 часов, максимальная доза 30 мг/кг. Ампулы выпускаются по 1 мл – 30 мг. Таблетки по 10 мг; начинают с одной таблетки каждые 6 часов, максимальная суточная доза 40 мг; курс до 7 суток. У детей можно назначать по 0,1–0,2 мг/кг через 6 часов.

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 могут подавлять эффект диуретиков и гипотензивных препаратов; уменьшают почечный клиренс дигоксина и потенцируют нефротоксический эффект циклоспорина.

**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).

И как итог – данные доказательной медицины:

- НПВС – эффективные препараты для послеоперационного обезболивания;
- сочетание неселективных НПВС с парацетамолом повышает качество анальгезии по сравнению с назначением каждого из препаратов по отдельности (наиболее эффективная комбинация – парацетамол и ибупрофен);
- при назначении учитывать риск развития геморрагических осложнений.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Сложную задачу представляет проведение длительной седации, так как в этом случае анестезиолог сталкивается с такими проблемами 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 вентилятором 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. Если диагноз 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 вероятность развития синдрома отмены можно постепенным снижением дозы седатика.

**Подводя итог по 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 комбинации перечисленных препаратов обеспечивает наиболее надежный эффект, но может повышаться 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 использование препаратов 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*;
- владеть навыками мониторинга основных показателей витальных функций.

**Основные фармакологические эффекты препаратов  
используемых для седации и анальгезии**

	Анальгезия	Седация	Амнезия	Сон
Наркотические анальгетики	++++	+	+	±
НПВС	++	+ (вторичная)	–	–
Бензодиазепины	–	+++	++	–*
Нейролептики	–	+++	++	–
Барбитураты	–	++++	+	++
ГОМК	–	+++	++	++
Кетамин	+++	++	++	+

Примечание: «–»– эффект отсутствует; «±»– эффект сомнительный; «+» – эффект слабый; «++»– умеренный эффект; «+++» – сильный эффект; «++++» – очень сильный эффект; «\*» – мидазолам способствует развитию сна.

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

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

Распространенное мнение	Действительные факты
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Больной убежден, что персонал знает о его болях</li> <li>□ Боли, как правило, хорошо преодолеваются в стационаре</li> <li>▪ Больные получают излишне много обезболивающих</li> <li>□ Применение ненаркотических средств эффективно только при слабых болях</li> <li>▪ Больные во время сна не испытывают боли</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ В 50% случаев нет данных, что персонал об этом осведомлен</li> <li>□ Около 58% больных, находящихся в стационаре, испытывают очень сильные боли (в том числе 7% больных испытывали их во время опроса)</li> <li>▪ Средняя суточная доза на оперированного больного (взрослого) равна 12,4 мг морфина</li> <li>□ Нефармакологические методы воздействия эффективны у 30–50% больных, преимущественно при умеренных болях, но не при слабой или очень сильной боли</li> <li>▪ Прерывистый сон у некоторых пациентов из-за болей, даже слабых; бессонница из-за выраженных и сильных болей; просыпаются из-за болей 61% больных</li> </ul>

Примечание: данные заблуждения благополучно существуют и в настоящее время. К данному 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.

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

Место секреции гормона	Действие
<b>Гипоталамус</b>	
Кортикотропин-рилизинг гормон	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ стимулирует секрецию АКТГ и β-эндорфина в аденогипофизе;</li> <li>▪ анальгезия;</li> <li>▪ противовоспалительное действие.</li> </ul>
Вазопрессин (АДГ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ ретенция свободной жидкости;</li> </ul>

Место секреции гормона	Действие
	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ синергизм с действием КРГ на аденогипофиз.</li> </ul>
<b>Гипофиз</b> Адренокортикотропный гормон (АКТГ) Бета-эндорфин	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ стимулирует секрецию кортизола в фасцикулярной и ретикулярной зонах коры надпочечников.</li> <li>▪ эндогенный опиоид (анальгезия);</li> </ul>
Гормон роста и пролактин	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ противовоспалительное действие.</li> <li>▪ непереносимость углеводов;</li> <li>▪ мобилизация жиров;</li> <li>▪ иммуностимуляция.</li> </ul>
<b>Кора надпочечников</b> Кортизол (глюкокортикоиды)	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ стимуляция гликогенолиза, катаболизма белков и жиров;</li> <li>□ иммуносупрессия;</li> <li>□ противовоспалительное действие;</li> <li>□ угнетение секреции АКТГ и β-эндорфина в силу отрицательной обратной связи;</li> <li>□ продолжительная стимуляция синтеза мозговым слоем надпочечников катехоламинов.</li> </ul>
<b>Мозговой слой надпочечников</b> Катехоламины  Лей- и метэнкефалин	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ стимуляция гликогенолиза и гликонеогенеза, катаболизма белков и жиров;</li> <li>▪ снижение секреции инсулина;</li> <li>▪ иммуносупрессия.</li> <li>□ эндогенный опиоид (анальгезия);</li> <li>□ противовоспалительное действие;</li> <li>□ угнетение гонадотропина, гормона роста и секреции пролактина;</li> <li>□ угнетение секреции АКТГ в силу обратной связи.</li> </ul>
<b>Поджелудочная железа</b> Инсулин	анаболическое влияние на обмен углеводов.
<b>Воспалительная реакция</b> Интерлейкин-1 (ИЛ-1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ синтез макрофагов;</li> <li>□ стимуляция секреции АКТГ и β-эндорфинов в гипофизе;</li> <li>□ пирогенное действие;</li> </ul>

Место секреции гормона	Действие
	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ стимуляция синтеза белков острой фазы;</li> <li>□ усиление катаболизма белков;</li> <li>□ активация Т- и В-лимфоцитов.</li> </ul>
<p>Субстанция Р</p> <p>Фактор некроза опухоли</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ нейротрансмиттер первичных ноцицептивных афферентов;</li> <li>▪ стимуляция высвобождения ИЛ-1 из лейкоцитов;</li> <li>▪ стимуляция выхода ГР и пролактина из аденогипофиза;</li> <li>▪ подавление секреции инсулина, индуцированной глюкозой.</li> <li>□ секреция лимфоцитами и моноцитами/макрофагами;</li> <li>□ стимуляция катаболизма углеводов, белков, жиров;</li> <li>□ пирогенное действие.</li> </ul>

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезия в педиатрии: Пер. с англ. / Под ред. Джорджа А. Грегори. – М.: Медицина, 2003. – С. 969–996.
2. Арбух Д. Контроль периоперационной боли // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 85–93.
3. Идам-Сюрюн Д.И., Жиркова Ю.В., Михельсон В.А., Хаматханова Е.М. Профилактика боли при манипуляциях у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т. 52. – №2. – С. 16–19.
4. Каннер Р. Секреты лечения боли / Пер. с англ. – М.: «Издательство БИНОМ», 2006. – 400 с.
5. Курек В.В. Анестезия и интенсивная терапия у детей. 4-е издание, пер. и доп. / В.В. Курек, А.Е. Кулагин, Д.А. Фурманчук. – М.: мед. лит., 2019. – С. 186–190.
6. Курек В.В., Кулагин А.Е. Детская анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия: Практическое руководство – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 136–170.
7. Курек В.В., Кулагин А.Е. Руководство по неотложным состояниям у детей. Второе издание – М.: Мед. лит, 2012. – С. 527–552.
8. Новиков Г.А., Рудой С.В., Самойленко В.В., Вайсман М.А. Теория хронической боли: исторический опыт и перспективы // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – №5. – С. 75–77.
9. Овечкин А.М., Сокологорский С.В., Политов М.Е. Безопиоидная анестезия и анальгезия – дань моде или веление времени? // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27. – № 6. – С. 700–715.
10. Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. – М.: Практическая медицина, 2014. – 208 с.
11. Pediatric pain management and sedation handbook / Ed. Yaster M., Krane E., Kaplan R., Cote C., Lappe D. – St.Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Minneapolis, New York, Philadelphia, Portland, London, Milan, Sydney, Tokyo, Toronto. – 1997. – 674 p.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3 стр.
<b>Нейрофизиология боли</b> .....	3 стр.
Проведение ноцицептивных сигналов .....	7 стр.
Физиологические механизмы боли .....	8 стр.
Алгогены боли .....	11 стр.
Тормозные – противоболевые системы .....	12 стр.
Опиоидные рецепторы .....	13 стр.
Оценка болевого синдрома .....	18 стр.
Принципы терапии боли .....	22 стр.
<b>Арсенал борьбы с болью</b> .....	25 стр.
Наркотические анальгетики .....	25 стр.
Адьювантные анальгетики .....	31 стр.
Антидепрессанты .....	31 стр.
Альфа <sub>2</sub> -адреномиметики .....	32 стр.
Антагонисты возбуждающих аминокислот .....	33 стр.
Блокаторы натриевых каналов .....	34 стр.
Ненаркотические анальгетики .....	35 стр.
<b>Заключение</b> .....	42 стр.
Приложение .....	45 стр.
Рекомендуемая литература .....	49 стр.

Учебное издание

Кулагин Алексей Евгениевич  
Волков Владимир Игоревич  
Миронов Леонид Леонидович  
Богомоллов Александр Николаевич

## Современные подходы к обезболиванию в педиатрической практике

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А.Е. Кулагин

Подписано в печать 28.07.2021 Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Arial».

Печ. л. 3,13. Уч.- изд. л. 2,38. Тираж 50 экз. Заказ 197.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

КАФЕДРА ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

# **Современные подходы к обезболиванию в педиатрической практике**

Минск БелМАПО,

2021

