

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра клинической фармакологии, кафедра военно-полевой хирургии БГМУ

Ключевые слова: болевой синдром (БС), острый болевой синдром (ОБС), послеоперационная боль, аналгезия, управляемая пациентом (АУП), опиоидные анальгетики, неопиоидные анальгетики, эпидуральная аналгезия, регионарная аналгезия.

Боль – самая распространенная жалоба, с которой пациенты обращаются к врачу за помощью. Соответственно этому анальгетики представляют собой одну из наиболее используемых групп лекарственных препаратов (от 8% до 20% в различных странах мира от всех продаж).

Можно выделить две цели обезболивания – это гуманитарная и системно-функциональная. Боль может привести к аритмии, кишечной колике, крово-течению, гипостатической пневмонии и даже стать причиной развития шоковой реакции (Рис. 1). Поэтому реализация обеих целей важны для человека, т.к. позволяют ему воздействовать на патогенетический аспект боли и улучшить условия внешней адаптации.

Рис. 1. Цели применения обезболивания.

Обычно боль описывают как острую или хроническую. Эта разница основана на возможности прогнозирования боли, длительности и интенсивности ее проявления. Лучшим способом купирования острой боли является попытка устранения ее причины. Это наиболее радикальный подход, заключающийся в воздействии на сам патологический процесс, ассоциированный с болью. Для этого могут быть использованы не только патогенетически обоснованные для каждого заболевания лекарственные средства, но и другие немедикаментозные методы снятия боли.

Немедикаментозными методами являются: использование холода в мес-тах ожога кожных покровов, проведение массажа для снятия мышечной боли, применение щелочной смеси при боли, сопровождающей имеющуюся у человека язву желудка, приемы акупунктуры, электростимуляции нерва через кожу и др. Иногда помогают избавиться от боли и болезненных состояний использования плацебо.

Выбор средств лечения острой и хронической боли осуществляется в соответствии с интенсивностью боли. Последняя устанавливается врачом по простой шкале:

Баллы	0	1	2	3	4
Боль	Нет	слабая	Умеренная	Сильная	Очень сильная

Подразделение интенсивности боли на 4 ступени имеет большое значение для практического здравоохранения, так как каждой градации интенсивности боли соответствуют использование врачом определенных медикаментозных и немедикаментозных мероприятий в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Слабый болевой синдром (БС) (1 балл) должен устраняться с помощью немедикаментозных методов и использования неопиоидных анальгетиков (НПВП) согласно показаниям и противопоказаниям.

При умеренной боли (2 балла) назначается опиоидный анальгетик центрального действия трамадол либо кодеин, возможно сочетание их с одним из неопиоидных анальгетиков – трамадол+парацетамол (залдиар) или кодеин+парацетамол (солпадеин).

Другие имеющиеся центральные опиоидные и неопиоидные анальгетики должны назначаться только при сильном (3–4 балла) БС. Возможно использование и других групп лекарственных средств и методов для усиления и пролонгирования их эффекта (атропин, местные анестетики, клофелин и т.д.).

Болеутоляющие препараты следует назначать только тогда, когда причину боли устранить нельзя. В случае назначения анальгетика, недостаточного для устранения боли, последняя сохраняется и начинает быстро нарастать за счет суммации болевых стимулов и перевозбуждения проводящих боль нервных структур, в результате формируется трудно купируемый БС.

Существуют следующие правила назначения анальгетиков:

1. Выбор препарата, продолжительность назначения и дозы его определяются врачом индивидуально для каждого пациента в зависимости от типа, причин и особенностей течения болевого синдрома;

2. Следует избегать одновременного применения нескольких препаратов, принадлежащих к одной группе;

3. При отсутствии терапевтического эффекта от применения любого анальгетика следует увеличить его дозу или перейти к использованию более сильного средства;

4. Не все виды боли реагируют на опиоидные болеутоляющие средства, для усиления анальгетического эффекта необходимо сочетание опиоидного и неопиоидного препаратов;

5. В ряде случаев требования анальгетика связано с развитием привыкания, в данном случае его использование необоснованно;

6. Во время лечения анальгетиками следует одновременно уделить внимание предупреждению развития и терапии возможных побочных действий выбранных препаратов.

В практике врача-хирурга боль оценивается как защитная реакция, которая позволяет вовремя установить диагноз и приступить к проведению операции. Особое значение приобретает необходимость ликвидации послеоперационной боли. Это позволяет улучшить качество жизни больного и способствует ускорению восстановления его жизненно важных функций. Не следует назначать сильное наркотическое средство при слабой или умеренной боли. Известны случаи глубокой медикаментозной депрессии ЦНС, остановки дыхания и кровообращения у пациентов в ранние сроки после малых оперативных вмешательств в результате назначения им для обезболивания морфина, бупренорфина и других сильных опиоидов.

Современный подход решения проблемы боли в хирургической практике предполагает использования методики анальгезии, управляемой пациентом (АУП), которая получила заслуженную широкую популярность в странах с развитым здравоохранением и перешагнула рамки способа введения только морфиноподобных препаратов. Менее травматичным и популярным является также метод чрескожного введения наркотических анальгетиков с помощью специальных наклеек. В нашей стране, а также в России и СНГ по-прежнему, "царствует" внутримышечное и подкожное введение препаратов. Это самый простой и доступный способ введения, который, несмотря на известные нынешние строжайшие запреты и ограничения, легко поручить медсестре.

Правила использования опиоидных анальгетиков предполагают их применение при появлении болей только после прибытия дежурного врача и оформления соответствующей записи в историю болезни (каждый раз каждому оперированному пациенту отдельно), что снижает и без того невысокую эффективность их внутримышечного способа введения. Здесь против больного срабатывают два фактора: нарушение принципа упреждающей анальгезии и невозможность в реальной клинической практике быстро приводить в движение громоздкий механизм оформления процедуры назначения и введения опиоидов. В подобных условиях становится понятной защитная реакция медицинского персонала, интуитивно стремящегося ограничить частоту случаев введения опиоидных анальгетиков оперированным больным, а также, по возможности, препятствовать расширению их ассортимента (а значит, числа прошнурованных и пронумерованных книг учета, наборов пустых ампул, подлежащих комиссионному уничтожению "путем раздавливания" и т.д.).

В сложившейся обстановке трудно себе представить, что есть перспектива развития одного из наиболее популярных на Западе методов системного обезболивания – управляемой пациентом анальгезии (АУП). Согласно этой методике, врач заранее назначает больному дозу и скорость внутривенного введения морфина, предусматривая при этом возможность больному самому добавлять себе небольшие болюсы обезболивающего препарата. Один из ключевых моментов методики АУП – ограничение дополнительных болюсов как по объему (дозе), так и по частоте введения ("локаут-интервал"). Пессимизм в отношении перспектив развития метода АУП основывается на уже упомянутых строжайших нормативных ограничениях и необходимости специальной дорогостоящей электронно-механической аппаратуры.

Анальгезирующий эффект оказывают многие группы лекарственных препаратов: спазмолитики, холиноблокаторы, препараты для наркоза, местные анестетики, но собственными анальгетиками являются только две группы центральные и периферические (нестероидные) анальгетики

КЛАССИФИКАЦИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ (перечислены международные и фирменные названия препаратов, зарегистрированных в Республике Беларусь на 1.01.09г)

I. АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

1. Производные фенантрена (алкалоиды опия и их аналоги): морфин (МСТ метконтинус, словалгин), омнопон, кодеин, дигидрокодеин, пентазоцин, налбуфин (нубаин), бупренорфин (анфин, траистек, нопан), буторфанол (бефорал, стадол)

2. Производные фенилпиперидина: тримеперидин (промедол), фентанил (дюрогезик), пиритрамид (дипидолор), дименоксадол (эстоцин), ремифентанил.

3. Производные метоксифенилциклогексанола: трамадол (адамон, адамон лонг, маброн, синтрадон, трамал, трамалгин, трамолин, трамундин, трамагит).

4. Специфические антагонисты морфина и других наркотических анальгетиков: налорфин, налоксон (маркам), налтрексон (антаксон).

5. Неопиоидные анальгетики: флупиртин (катадолон), нефопам (оксадол).

II. НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ (неопиоидные)

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1: кислота ацетилсалициловая (аспирин, терапин) – малые дозы.

2. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

Производные кислот:

а) производные салициловой кислоты: натрия салицилат, кислота ацетилсалициловая (аспирин, терапин, упсарин), холин салицилат (бротинум), салициламид, метилсалицилат;

б) производные фенилуксусной кислоты: диклофенак (дикловит, верал, вернак, вурдон, клофен, раптен, диклоберл, диклоген, диклоран, инфламак, алмирал, наклоф, наклофен, румакар, фелоран, диклонат, ортофен), ацеклофенак (аэртал);

в) производные индолуксусной кислоты: индометацин (метиндол, индовис, интард);

г) производные гетероарилуксусной кислоты: кеторолак (кетанов, кеторол, долак);

д) производные пропионовой кислоты: ибупрофен (фаспик, ибуфен, долгит, нуروفен, бурана), флурбипрофен, кетопрофен (кетонал, фастум), напроксен (налгезин, нумидан);

е) оксикамы: пироксикам (пироксифер, ревмадор, роксикам, хотемин, эразон), лорноксикам (ксефокам), теноксикам;

ж) фенаматы: мефенамовая кислота, нифлумовая кислота (доналгин), этофенамат (этогель); з) производные пиразолона: фенилбутазон (бутадион), метамизол (анальгин).

Некислотные производные: парацетамол (панадол, ацетоминофен, колдрин, парацет, проходол, эффералган, акамол, альдолор, калпол).

3. Селективные ингибиторы ЦОГ-2: нимесулид (нимегесик, нимесил, найз), целекоксиб (целебрекс), мелоксикам (мовалис, мелокс), набуметон (роданол), парекоксиб (дина стат), валдекоксиб (бэкстра).

I. АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

В семидесятых годах прошлого столетия в нервной системе у человека и животных были открыты специфические "опиатные" рецепторы нескольких типов, с которыми взаимодействуют наркотические анальгетики. В настоящее время выделяют 5 типов этих опиатных рецепторов: мю, дельта, каппа, сигма, эпсилон. В частности, морфин действует преимущественно на мю-рецепторы.

Анальгезия, вызываемая опиоидными анальгетиками, не сопровождается затруднением речи, нарушениями координации движений, не ослабляются осязание, виброточувствительность, слух. Болеутоляющий эффект является для данной группы препаратов основным. В современной медицине это самые сильные обезболивающие средства. Эффект обезболивания с их участием развивается через несколько минут после инъекции.

Играя роль эндогенных опиатных пептидов, являясь по существу имитаторами действия эндогенных лигандов (эндорфинов и энкефалинов), препараты наркотических анальгетиков повышают активность антиноцицептивной системы и усиливают тормозное ее влияние на систему боли. Воздействуя преимущественно на мю-рецепторы, морфин и другие препараты этой группы подавляют ноющую, тянущую боль, связанную с суммированием ноцицептивной импульсации, поступающей из спинного мозга по неспецифическому пути к неспецифическим ядрам таламуса, нарушая ее распространение к верхней лобной, теменной извилинам коры большого мозга (то есть восприятие боли), а также к другим его отделам, в частности, к гипоталамусу, миндалевидному комплексу, в которых формируются вегетативная, гормональная, эмоциональная реакции на боль. Тормозя эмоциональную реакцию на боль, наркотические анальгетики предупреждают нарушения функции сердечно-сосудистой системы, возникновение страха, страдания, связанные с ней. Возбуждая энкефалиновые (опиатные) рецепторы в других структурах головного мозга, наркотические анальгетики оказывают влияние на сон, бодрствование, эмоции, половое поведение, судорожные и эпилептические реакции, вегетативные функции.

Кроме анальгезирующего эффекта данная группа препаратов обладает и другими, несколько менее значимыми эффектами, которые необходимо учитывать при использовании их в клинической практике. Так, 2-ой эффект – это успокаивающее и снотворное действие, проявляющееся в развитии сонливости, некоторого затемнения сознания, нарушении способности логического мышления. Третьим эффектом Четвертый фармакологический эффект является влияние препаратов на настроение. Обычно развивается явление эйфории: возникает повышение настроения с чувством блаженства, легкости, положительных эмоций, приятности по всему телу. На фоне возникающей сонливости, сниженной физической активности, развивается затруднение концентрации внимания, возникает чувство безразличия к окружающему миру. Желание испытать это состояние еще раз и является причиной возникновения психической зависимости человека от препарата. Таким образом, именно эйфория ответственна за развитие наркомании. Эйфория может наступить даже после одной инъекции. препаратов связан с их воздействием на гипоталамус: тормозится центр терморегуляции, что может приводить к резкому снижению температуры тела, стимулируется освобождение антидиуретического гормона, что приводит к задержке мочи, стимулирует освобождение пролактина и соматотропина, однако задерживает освобождение лютеинизирующего гормона, снижается аппетит.

Пятый эффект связан с влиянием на центры продолговатого мозга. Это действие неоднозначно, так как ряд центров он возбуждает, а ряд угнетает. Отмечается угнетение дыхательного центра (снижается его чувствительность к углекислому газу), кашлевого центра (проявляется выраженная противокашлевая активность). Наркотические анальгетики могут способствовать стимуляции нейронов хеморецепторной триггерной (пусковой) зоны дна IV желудочка, вызывая тошноту и рвоту. Шестая группа эффектов определяется влиянием препаратов на сосуды. Терапевтические дозы оказывают незначительное воздействие на АД и сердце, токсические могут вызвать гипотензию (прямое действие), капилляры могут расширяться и за счет высвобождения гистамина, сопровождающегося покраснением кожи, повышением ее температуры, отеком, зудом, потливостью.

Таблица №1

Характеристика основных препаратов опиоидных анальгетиков

1. Группа производных фенантрена:

Название	Формы выпуска	Разовые дозы	Суточные дозы	Начало и длительность анальгезии
Морфин	Ампулы, шприц-тюбики 1%-1мл.; Таблетки 10, 30, 60, 100мг; Рект. свечи-30мг; Порошок; Капли.	Внутрь-10-20мг, Пролонгированная форма - 100мг; П\кожно - 1%-1мг; В\венно, в\мыш. - до 10мг; Перидурально - 2-5мг в 10мл р-ра натрий хлор; Ректально - суп. 30мг каждые 12 часов.	Внутрь-50-200мг; В\венно, в\мышечно, п\кожно - 50 мг;	T _{1/2} - 2-3 часа. Начало анальгезии (внутрь) - 20-30мин. п\кожно и в\мышечно - 5-15 мин. Длительность анальгезии (внутрь) - 3-5час; пролонг. - 24часа; перидурально - 12часов.
* Пентазоцин	Ампулы - 30мг\мл; Таблетки - 50мг	Внутрь - 25-50мг; П\кожно, в\мыш, в\венно - 3-45мг;	П\кожно в\мыш, внутрь - 360мг.	T _{1/2} -2-3 часа. Начало анальгезии при в\венном - 2-3мин; в\мыш. и внутрь - 15-30мин. Продолжительность действия - 3часа.
* Налбуфин	Ампулы	В\венно и в\мыш - 0,15-0,3 мг\кг.	В\венно и в\мыш. - 2,4мг\кг.	T _{1/2} -3-6часов; Начало анальгезии при в\венном - 2-3мин, при в\мыш., п\кожном - 15мин; Продолжительность - 4-5часов.
Бупренорфин*	Ампулы 0,03% - 1мл; Таблетки сублингвальные 0,2мг.	Сублингвально - 0,2-0,4мг; В\венно, в\мыш. - 0,3-0,6мг	В\мыш, в\венно - 1,8мг-2мг.	T _{1/2} -3-6час; Начало через 30 мин, продолжительность - 5 часов.
Бупропранолон*	Ампулы 1мл\2мг, аэрозоль.	В\венно и в\мыш. - 1-2мг.	В\венно и в\мыш. по 1-2мг каждые 3-4	T _{1/2} -5-6часов; Начало анальгезии при в\венном -

			часа.	сразу, при в\мыш. – в течении 10мин. Длительность – 4 часа.
Кодеин	Комбинированные таблетки 15мг, ампулы.	Внутрь и в\мыш. - 15-60мг	15-60мг каждые 3-6 часов (120мг)	T1\2-4часа. Начало аналгезии через 10-30 мин. при п\кож. и в\мыш. - через 30-60 мин. при энтеральном. Продолжительность аналгезии - 4 часа.
Дигидрокодеин*	Таблетки 30мг	Внутрь 30мг	Внутрь 240мг (по 30мг 4-6 раз или по 40-80 мг 3 раза в сутки.	Длительность аналгезии - 4-5 часов.
Омнопон (50% морфина)	Порошок, раствор в ампулах 1% и 2% по 1мл.	Внутрь 10-20мг; П\кожно - 1мл 1% р-ра.	Внутрь 100 мг	Как у морфина

*Обозначены синтетические лекарственные препараты

Страница 3 из 5

Особенностями, которые необходимо учитывать при использовании перечисленных препаратов являются:

- Пентозоцин – не показан для ликвидации болевого синдрома при инфаркте миокарда, так как стимулирует сердечную деятельность, увеличивает давление в легочной артерии и периферическое сосудистое сопротивление; уступает по ликвидации болевого синдрома трамадолу; вызывает более выраженную дисфонию, нарушение психомоторных реакций, чем морфин.

- Налбутин – в готовой лекарственной форме в качестве консерванта содержит дисульфат натрия, который может вызывать у больных бронхиальной астмой приступы удушья, анафилактический шок.

- Бупренорфин – вызывает аналгезирующий эффект в 2-2,5 раза менее выраженный, чем морфин, меньше вызывает эйфорию, реже развивается пристрастие; при операции кесарево сечение может быть использован в дополнении к спинальной анестезии для сокращения послеоперационной боли; может вызвать угнетение дыхания с увеличением давления в легочной артерии; применяется для лечения зависимости от героина и метадона.

- Бупрофанол – синтетический гомолог морфина; меньше, чем морфин угнетает дыхание, обладает более низким наркогенным потенциалом; может способствовать повышению систолического давления; до 18 лет не применяется.

- Дигидрокодеин – не применяется до 12 лет.

- Омнопон – переносится лучше, чем морфин, реже вызывает спазм гладкой мускулатуры.

Таблица №2

2. Группа производных фенилпиперидина

Тримеперидин	Таблетки 25 мг, ампулы и шприц-тюбики 1% и 2% раствора по 1мл.	П\кожно, в\мыш, в\венно 10-40мг (1мл 1% раствора или 2мл 2% р-ра); Внутри 25-50мг.	Внутри – 200 мг, парентерально -160 мг.	Начало анальгезии при п\кожном и в\мыш. – через 10-20мин, продолжительность 4 часа; при приеме внутрь эффект в 2 раза слабее.
Пиритрамид		Разовая доза п\кожно, в\мыш., в\венно - 7,5-15мг.	В\венно - 15-20мг каждые 6-8часов	T1\2-4-10час; Начало эффекта через 1-2 мин. При в\венном; Продолжительность эффекта - 4-6часов.

Особенностями данных препаратов являются следующие:

- Тримеперидин – по сравнению с морфином оказывает более слабое и короткое обезболивающее действие. Менее влияет угнетающе на дыхательный, рвотный, вагусный центры, не вызывает спазма гладкой мускулатуры (кроме миометрия), при болях, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры (печеночных, почечных, кишечных коликах). Для усиления обезболивания должен назначаться совместно с атропином и другими спазмолитиками, оказывает умеренное спазмолитическое и снотворное действие; при приеме внутрь обезболивающий эффект в 2 раза слабее, чем при инъекционном применении в той же дозе.

- Пиритрамид - особой осторожности требует его применение у больных с гипотиреозом, с недостаточностью коры надпочечника, ДГПЖ, при шоковом состоянии, у пожилых людей.

Таблица №3

3. Группа производных метоксифенилциклогексала

Название	Форма выпуска	Разовая доза	Суточная доза	Начало и длительность действия
Трамадол	Капсулы, раствор для инъекций 5%, суппозитории	75-100мг	4-8мг\кг	Начало действия в течение часа, продолжительность 4-6 часов, T1N2-4-6

	, раствор для приема 10%, капли для приема внутри.			часов.
--	--	--	--	--------

Анальгетический эффект трамадола наступает быстро, соответствует 1\10 анальгетическому эффекту морфина, но безопаснее в отношении угнетения дыхательного центра, в терапевтических дозах практически не вызывает угнетения дыхания и нарушения сердечно-сосудистой системы. Препарат в форме капсул применяется детям с 14 лет.

С учетом механизма действия препаратов наркотических анальгетиков, основным, и самым опасным побочным эффектом является угнетение дыхательного центра у больных. Возможно проявление и таких нежелательных явлений как: головокружение, слабость, зуд, нарушение сознания, снижение АД, покраснение лица, холодный пот, тахикардия, сонливость, тошнота, рвота, запоры.

Не используются препараты данной группы при наличии гиперчувствительности в анамнезе, при угнетении дыхательного центра, ЦНС, при абдоминальной боли неясной этиологии, травмах головного мозга, черепно-мозговой гипертензии, при судорожном синдроме, эпилептическом статусе, острой алкогольной интоксикации, делириозном психозе, сердечной недостаточности вследствие хронических заболеваний легких, при аритмиях, паралитическом илеусе, состояниях после хирургического вмешательства на желчевыводящих путях, беременности, родах, в период лактации, у детей младше 2 лет, при одновременном лечении ингибиторами MAO. С осторожностью должны назначаться: лицам пожилого возраста, с кахексией, гиперплазией предстательной железы, со стенозом мочеиспускательного канала, печеночной или почечной недостаточностью, недостаточностью коркового слоя надпочечников. Потенцируют угнетение ЦНС их сочетания с алкоголем, средствами для наркоза, трициклическими антидепрессантами, седативными снотворными. Карбамазепин усиливает их метаболизм и снижает эффективность, требуется удвоение разовых доз препаратов наркотических анальгетиков.

Перидозировка наркотических анальгетиков характеризуется появлением холодного, липкого пота, спутанности сознания, судорогами, головокружением, сонливостью, возбудимостью или беспокойством, сужением зрачков, эпилептическими припадками, замедлением дыхания. Специфическими антидотами при данных симптомах являются налоксон, налорфин. Применяется налоксон в\в, в\м, п\к взрослым 0,4-2мг, если нет эффекта введение той же дозы повторить через 2-3минуты, максимальная суточная доза 10 мг. Если восстановление сознания и дыхания не наступает, следует думать о другой (неопиоидной) причине отравления. Начальная доза для детей - 0,001-0,002 мг\кг. Если желаемого эффекта нет, Повторно 0,1 мг\кг через каждые 2 мин, до появления спонтанного дыхания и восстановления сознания. Для ускорения выхода из наркоза, перед окончанием управляемого дыхания в\в 0,1-0,2мг, через 2-3мин повторить. Налорфин для в\в применения разовая доза для взрослых - 5-10мг, общая доза – не более 40мг. Налтрексон действует более интенсивно и длительно, чем налоксон. Принимают препарат внутрь в качестве вспомогательного средства при абстиненции после отмены опиоидных анальгетиков.

Можно его начинать использования через 7-10 дней после отмены наркотических препаратов и следует отменить не менее чем за 48 час. до хирургического вмешательства, при котором потребуется применение опиоидных анальгетиков. Разовая доза составляет 25-50 мг. Схема и длительность лечения устанавливается индивидуально.

Таблица №4

4. Центральные ненаркотические анальгетики

Название	Форма выпуска	Разовая доза	Суточная доза	Начало и продолжительность эффекта
Нефопам	Таб. 30 мг, Р-р 20мг\мл	В\м - 30-90мг, в\в - 20мг	В\м, в\в - 120мг	В\в эффект через 30сек, продолжительность зависит от дозы.
Флупиртин	Капсулы 100, 200 мг	100 - 200мг	До 600мг	Эффект через 30-40мин, продолжительность до 6 часов

Нефопам является неопиоидным анальгетиком центрального действия за счет влияния на дофаминовые, норадреналиновые и серотониновые рецепторы головного мозга. Препарат также подавляет ноцицептивный сгибательный рефлекс, ликвидирует мышечную дрожь, озноб в послеоперационном периоде. Следует избегать назначения препарата при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся повышенной судорожной готовностью. При использовании препарата отмечаются: повышенная возбудимость, сердцебиение, потливость, нечеткость зрения.

Флупиртин – селективный активатор нейрональных К⁺ - каналов, стабилизирует мембранный потенциал нервной клетки. Хорошо усваивается в ЖКТ, Т_{1/2} 7-10 часов. До 18 лет не назначается. При использовании может приводить к повышению билирубина, окрашивать мочу в зеленый цвет.

II. АНАЛЬГЕТИКИ ПЕРЕФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ (ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2)

Таблица №5

Характеристика анальгетика периферического действия

Название препарата	Формы выпуска	Разовая доза	Суточная доза	Начало и продолжительность анальгезии
Кеторолак	Таб. 10 мг раст. 30мг\мл	10-30мг (4раза в день)	60-90 мг	В\м введение через 10-15мин, в\в введение через 5-10мин. Продолжительность - 4-6 часов.

Препарат не имеет побочных действий, свойственных опиатам: не формирует привыкание, не требует увеличения дозы, не угнетает ЦНС, не влияет на гемодинамику, не стимулирует рвотный центр, не угнетает гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, не вызывает задержку мочи, не угнетает дыхания. Таблетки кеторолака не назначаются детям. Продолжительность использования инъекционных форм препарата – 2 суток, таблеток – 5 суток. Следует соблюдать

осторожность при применении кеторолака в послеоперационном периоде в случаях, когда требуется особенно тщательный гемостаз (после резекции предстательной железы, тонзилэктомии, в косметической хирургии), проводится гепаринотерапия, а также у больных старческого возраста, так как период полувыведения препарата удлиняется, а плазменный клиренс может снижаться. У этих категорий больных рекомендуется применять кеторолак в дозах, находящихся у нижней границы терапевтического диапазона. При появлении симптомов поражения печени, кожной сыпи, эозинофилии его следует отменить. Хронический болевой синдром не является показанием для применения данного препарата.

К сожалению, возможность назначать НПВС, в том числе для послеоперационного обезболивания, ограничена многочисленными противопоказаниями. Так, НПВС противопоказаны при: потенциальной или реальной кровоточивости, обострении язвенной болезни желудка и кишечника, аспириновой бронхитальной астме в анамнезе, тяжелых нарушениях функции почек и печени, гиповолемии, гиперкалиемии, застойной сердечной недостаточности.

Использование кроме кеторолака других препаратов из группы НПВС в послеоперационном периоде не рекомендовано или на основании их недостаточного анальгезирующего эффекта или из-за тяжести вызываемых ими возможных побочных действий.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА в случаях плановых операций необходимо подумать о профилактическом назначении неопиоидного анальгетика перед операцией.

Это препятствует чрезмерному раздражению периферических болевых рецепторов, уменьшает интенсивность последующего послеоперационного БС и потребность в наркотических анальгетиках.

Типичным вариантом острого болевого синдрома (ОБС), часто встречающегося в клинической практике, являются послеоперационный и порстратравматический, связанные с хирургическими или травматическими повреждениями тканей.

1. При малых хирургических вмешательствах (вскрытие абсцесса, удаление зубов, удаление доброкачественного образования мягких тканей, выскабливание полости матки и др.) и небольших травматических повреждениях (порезы, ушибы, неосложненные переломы костей, вывихи суставов и др.) нет необходимости в назначении наркотиков. Хороший эффект обезболивания достигается с помощью неопиоидных анальгетиков в средних или высших терапевтических дозах. В случае недостаточного обезболивания неопиоидный анальгетик следует сочетать с безопасным и хорошо переносимым опиоидом – трамадолом в любой подходящей лекарственной форме (инъекции внутримышечные 50–100 мг, таблетки-ретард 100–150 мг, капсулы 50–100 мг, свечи 100 мг). Согласно Британскому национальному фармакологическому справочнику, «нерекомендуются комбинированные анальгезирующие препараты, содержащие, например, аспирин, парацетамол и кодеин. Предпочтение должно отдаваться назначению препаратов с одним ингредиентом, так как комбинации данных препаратов редко обладают реальным преимуществом и осложняют лечение при передозировке».

2. При ОБС умеренной интенсивности после больших непустых и среднего объема внутриполостных операций (радикальная мастэктомия, аппендэктомия, абдоминальная гистерэктомия и др.) или травматических поврежде-ний для

обезболивания следует применять один из опиоидов средней анальге-зирующей активности в сочетании с неопиоидным анальгетиком (табл. 6).

Таблица 6. Схема послеоперационного обезболивания при операциях средней травматичности

Препарат	Порядок введения и разовые дозы	Суточные дозы в п/о периоде
Неопиоидный анальгетик	За 1 ч до операции	
*Кетопрофен	50–100 мг в/м	100–200 мг в/м
Кеторолак	30 мг в/м	60 мг в/м
*Лорноксикам	8 мг в/м	16 мг в/м
Опиоидный анальгетик	После операции	
Трамадол	50–100 мг в/м	200–400 мг в/м
Тримеперидин	10–20 мг п/к	40–60 мг п/к
Примечание. Здесь и в табл.7: в/м – внутримышечно; п/к – подкожно; п/о – послеоперационный. *Резервные НПВС для анальгезии.		

Лучшими опиоидами в этих случаях являются трамадол и просидол (зарегистрирован в России, взрослым вводят в\м, в\в, п\к 5–10мг, буккально по 10–20мг, внутрь по 25мг, суточная доза 250мг) эффективные и наиболее безопасные для любой категории пациентов. Используются данные препараты не более 3-5 суток, после чего в зависимости от индивидуальной выраженности БС сохраняют терапию только неопиоидным анальгетиком.

3. При сильном ОБС, обусловленном перенесенным обширным внутриполостным хирургическим вмешательством, тяжелыми травматическими повреждениями и патологическими состояниями, требующими применения мощного наркотического анальгетика, последний также следует сочетать с неопиоидным анальгетиком по схеме (табл. 7).

Таблица 7. Схема послеоперационного обезболивания при операциях высокой травматичности

Препараты	Порядок введения и разовые дозы	Суточные дозы в п/о периоде
Неопиоидный анальгетик	За 1 ч до операции	
Кеторолак	30 мг в/м	60–90 мг в/м
Антикининоген-апротинин	Перед и во время операции 50 000 АТрЕ в/в	30 000 АТрЕ в/в(в течение 2 сут)
Наркотический анальгетик	После операции	
Морфин	10 мг п/к	30 мг п/к

Эффективность защиты пациента от операционной травмы повышается при дополнительном подключении препарата антикининового действия – ингибитора протеаз – апротинина. Его внутривенное введение целесообразно начинать до начала

манипуляций хирурга и продолжать во время и в течение 2-3 дней после больших операций (см. табл. 7).

Среди сильнодействующих наркотических анальгетиков предпочтение следует отдавать бупренорфину (см табл.№1), отличающемуся от морфина и его производных более длительным действием (до 8 ч против 4 ч), менее выраженным депрессивным влиянием на жизненно важные функции и низким потенциалом зависимости. Тримеперидин (промедол) значительно уступает бупренорфину и морфину по анальгетическому эффекту. В качестве другого мощного опиоида может быть применен омнопон (табл.№1). Продолжительность применения бупренорфина и других наркотиков для послеоперационного (посттравматического) обезболивания обычно не превышает 5-7 сут, после чего по мере снижения интенсивности ОБС следует переходить на менее мощный и более безопасный опиоид – трамадол, продолжая сочетать его с неопиоидными анальгетиками и постепенно сокращая дозы анальгетиков.

Дополнительным средством при послеоперационном обезболивании, значительно повышающим анальгетический эффект наркотических и ненаркотических анальгетиков, может быть агонист β_2 -адренорецепторов - клофелин (0,1-0,15 мг/сут внутримышечно), относящийся к антигипертензивным средствам центрального действия, обладающий свойствами также анальгетика центрального действия. Его назначение особенно показано больным с артериальной гипертензией под контролем артериального давления. Клофелин противопоказан пациентам с гиповолемией и брадикардией.

Следует отметить особые преимущества такого препарата как просидол в защечных таблетках 20 мг (в Республике Беларусь не зарегистрирован), бупренорфина в подъязычных таблетках 0,2 мг, а также буторфанол в виде назального спрея в качестве противошоковых средств при тяжелой острой травме и в медицине катастроф. Эти неинвазивные формы обоих наркотиков не уступают инъекциям по скорости наступления и качеству обезболивания, удобны для введения и не требуют стерильных условий и наличия шприцев. Для этих ситуаций выпускается также бупранал в шприц-тюбиках, незаменимый как противошоковое средство при транспортировке травмированных и раненых.

При разных вариантах умеренного и сильного ОБС наряду с рассмотренными опиоидами могут быть применены также буторфанол или налбуфин (см. таб.№1) в сочетании с неопиоидными анальгетиками, их основное побочное действие, ограничивающее их применение – выраженный послеоперационный седативный эффект, иногда дисфория, неполная психическая адекватность больного.

4. При острой боли другого генеза (спастическая, ишемическая, воспалительная) главным патогенетическим средством обезболивания является соответствующий агент, устраняющий спазм, ишемию или оказывающий противовоспалительное действие: атропин, платифиллин, дротаверин при спазме гладкомышечных органов (почечная, печеночная, кишечная колики и др.), нитраты при стенокардии, нестероидные противовоспалительные средства при зубной, суставной и другой боли воспалительного происхождения. В тяжелых случаях этих видов ОБС описанную терапию следует дополнять опиоидом.

При хирургическом лечении или при сильном ОБС у пациента, имеющего зависимость от наркотических средств, наркотический анальгетик должен быть назначен в достаточных дозах на весь период, необходимый для устранения ОБС и

предотвращения синдрома отмены. Ограничение дозы и особенно внезапное прекращение введения наркотика могут привести к тяжелым осложнениям. У этих пациентов целесообразно сочетать наркотический анальгетик с клофелином, обладающим способностью потенцировать анальгезию, снижать потребность в опиоиде и уменьшать симптомы отмены наркотика. Клофелин при отсутствии противопоказаний назначают, начиная с этапа премедикации (0,05–0,1 мг под кожу), вводят микродозы в процессе общей анестезии (суммарно 0,1–0,15 мг подкожно или внутривенно) и продолжают его применение после операции (0,1–0,15 мг/сут) параллельно с наркотическим анальгетиком на фоне полноценной инфузионной терапии. Последующая тактика терапии наркотиками должна определяться при участии нарколога.

ПОДХОДЫ К СОВРЕМЕННОМУ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ОБЕЗБОЛИВАНИЮ.

В большой хирургии часто следует применять регионарные блокады зоны болевой импульсации (эпидуральная, спинальная анестезия) используя современные местные анестетики (ропивакаин, бупивакаин) и поддерживать эту блокаду в течение нескольких суток послеоперационного периода, что обеспечивает минимальную потребность в наркотических анальгетиках, снижение частоты послеоперационных осложнений. Уберечь пациента от болевых ощущений после операции можно, применив местные анестетики посредством инфильтрации краев раны или блокируя соответствующие нервные сплетения или стволы. Такой способ называется "регионарной" анальгезией, одним из видов ее является эпидуральная анестезия. Считается доказанным, что физиологические эффекты эпидуральной анальгезии (ЭА) основаны на невральной блокаде афферентной импульсации из операционной раны и эфферентного ответа из ЦНС с соответствующим снижением эндокринно-метаболических реакций и рефлексов в автономной нервной системе. Эти реакции проявляются в сильной и длительной симпатикотонии, приводящей к тотальной вазоконстрикции, гипердинамии кровообращения и его централизации с ишемией внутренних органов, гиперкоагуляции, парезе кишечника и т.д. Из этого следует очень важный и признанный подавляющим большинством специалистов вывод: "Обезболивание, когда оно сопряжено с симпатикотонией способно смягчить неизбежные побочные эффекты хирургической операции, а также сократить срок пребывания больного в стационаре". Целебное действие ЭА реализуется только при симпатической блокаде на грудном уровне, так как только в этом случае развивается временный фармакологический симпатикотонизис в зонах, ответственных за реализацию так называемого "хирургического стресса", прежде всего надпочечников, кишечника, почек (рис. 2).

Если же в зону грудной эпидуральной блокады попадает симпатическая иннервация сердца (уровень Th4-5), то можно рассчитывать на улучшение коронарного кровообращения больных, страдающих ИБС, и снижение потребления кислорода миокардом. Эти эффекты, наряду с противовоспалительным действием малых доз местного анестетика, попадающих в системный кровоток из эпидурального пространства, обеспечивают благоприятный результат послеоперационной ЭА. Согласно современным представлениям, поясничная ЭА не обладает органопротекторным и противошоковым действием, так как зона симпатикотонизиса и вазодилатации смещается к нижней части туловища и нижним конечностям. Поясничная ЭА может быть весьма полезна, например, в акушерстве, в урологической

практике, при операциях на нижних конечностях. Однако необходимо помнить о риске перераспределения зоны вазоконстрикции на грудную область у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, не следует ждать от поясничной ЭА тех целебных эффектов, которые не могут быть реализованы в заблокированных регионах (стимуляции кишечника, улучшения перфузии почек и т.п.).

Рис. 2. "Антистресс": уровни блокады симпатической нервной системы (по А. Heller)

Анальгетическая эффективность эпидуральной блокады увеличивается при сочетанном использовании местного анестетика и опиоида – фентанила (см. таб. №2). Существуют разные прописи таких смесей, предназначенных для послеоперационного эпидурального обезболивания. Чаще всего непрерывно вводят 0,125-0,25% (1,25-2,5 мг/мл) раствор бупивакаина или 0,2% (2 мг/мл) ропивакаина вместе с фентанилом 5-10 мкг/мл со скоростью 4-8 мл/ч. Такая инфузия в большом числе случаев обеспечивает хорошую аналгезию и симпатолитический эффект. Однако при этом нередко приходится считаться с двумя нежелательными явлениями: артериальной гипотензией и системным действием фентанила. Последнее проявляется тошнотой, кожным зудом и избыточной седацией, особенно у пожилых и ослабленных людей. Что касается артериальной гипотензии, то ее стремятся корригировать интенсивной внутривенной инфузией (что не всегда возможно) и, при необходимости, назначением вазопрессоров (эфедрина, фенилэфрина, допамина).

Не так редко встречаются ситуации, когда пожилым пациентам приходится вовсе отказываться от эпидурального введения фентанила, а одна лишь инфузия местного анестетика не обеспечивает достаточной аналгезии даже в сочетании с использованием парацетамола и других НПВС. Кроме того, скорость введения местного анестетика у таких больных часто также приходится ограничивать во избежание чрезмерного снижения артериального давления.

G. Niemi и H. Breivik предложили методику 3-компонентной ЭА. Была предложена ее модификация, состоящая из малых доз ропивакаина (2 мг/мл), адреналина (2 мкг/мл) и фентанила (2 мкг/мл). Идея включения адреналина основана на его давно известных свойствах связываться с β_2 -адренорецепторами в передаточных синапсах задних рогов спинного мозга, вызывая аналгезию, потенцирующую обезболивающее действие фентанила и ропивакаина. Кроме того, локальная вазоконстрикция вследствие действия адреналина замедляет резорбцию этих препаратов из эпидурального пространства, позволяя им, тем самым, дольше находиться в месте первоначального введения, глубже проникать в нервную ткань. При этом значительно снижается поступление фентанила в системный кровоток. Отсюда более значительный обезболивающий эффект и практическое отсутствие его побочного действия.

Введение 3-компонентной смеси начинается перед вводным наркозом, продолжается в течение всей операции, в период пробуждения и далее в послеоперационный период, что обеспечивает непрерывность обезболивания и преемственность. Скорость введения смеси, варьирует от 3 до 10-12 и даже 15 мл/ч. Контролем служат два показателя – величина артериального давления и эффективность обезболивания. Непрерывность введения анальгетиков в эпидуральное пространство – одно из условий эффективности метода. При тенденции к артериальной гипотензии снижается скорость введения анальгетической смеси и корректируется инфузионная терапия. Иногда прибегают к применению

вазопрессоров – малых доз эфедрина (по 5 мг внутривенно) или, реже, фенилэфрина (по 50 мкг). Изредка, если снижение скорости введения смеси приводит к ухудшению обезболивания, может потребоваться инфузия допамина.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что:

1. Важно понять принципиальные аспекты проблемы боли, которая возникает в связи с хирургическим вмешательством, и на этой основе выбирать надежный способ анальгезии, учитывающий не только узкую задачу болеутоления, но и неочевидные системно-функциональные последствия послеоперационного болевого синдрома.

2. Послеоперационную боль можно оценить, как боль значительной интенсивности и для ее ликвидации должны быть использованы в качестве основных препаратов – анальгетики центрального действия (опиоидные и неопиоидные);

3. Возможность развития зависимости при использовании наркотических анальгетиков не позволяет увеличить длительность курса их применения больше чем 2-3 суток;

4. Интенсивность анальгезирующего эффекта, его появление и длительность зависит от выбора препарата;

5. Индивидуальная чувствительность у больного и передозировка препаратов данной группы могут стать причинами проявления тяжелых побочных эффектов, одним из наиболее опасных из которых является угнетение дыхательного центра. Для оказания помощи в данном случае должны быть использованы антагонисты наркотических анальгетиков – налоксон, налорфин.

6. Более безопасной группой является группа ненаркотических анальгетиков центрального действия, которые также способны ликвидировать боли значительной интенсивности;

7. При необходимости продолжения проведения анальгезирующей терапии более 3 суток после отмены опиоидных препаратов может быть использован – кеторолак.

8. Уберечь пациента от болевых ощущений после операции можно, применив способ "регионарной" анальгезии. Одним из видов которой является эпидуральная анестезия.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств. Том 1, 2 (официальное издание по состоянию на 1 января 2006 г.). М., 2006. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Минздравсоцразвития, Россия.

2. Шухов, В. С. Практические рекомендации по рациональной фармакотерапии распространенных болевых синдромов в амбулаторной практике / В. С. Шухов // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10(5). С. 67–73.

3. Горобец, Е. С. Подходы к современному послеоперационному обезболиванию / Е. С. Горобец // Consilium medicum. Хирургия. 2007. Т 9. № 1.

4. Осипова, Н. А. Общие принципы медикаментозного лечения острого болевого синдрома / Н. А. Осипова // Consilium medicum. Хирургия. 2005. Т. 7. № 1.

5. Гуманенко, Е. К. Военно-полевая хирургия / Е. К. Гуманенко. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004.

6. Кевра, М. К. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств / М. К. Кевра [и др.]. БГМУ, 2003.

7. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общ. ред. А. Г. Гильмана, ред. Дж. Хардман и Л Лимберт; пер. с англ. М.: Практика, 2006. С. 1342–1344.

8. Лекарственные средства, справочник-путеводитель практикующего врача. М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2003. 794 с.
9. Максименя, Г. Г. Анальгезирующая терапия в педиатрии / Г. Г. Максименя // Белорусский медицинский журнал БГМУ. 2004. № 1. С. 119–121.
10. Шухов, В. С. Проблема стандартизации оценки эффективности анал-гезии: измерение боли / В. С. Шухов // Международный медицинский журнал. 2000. № 2.
11. Breivik, H. Peripheral and central targets in the management of postoperative pain. EFIC - Pain in Europe V - Refresher Course lecture, Istanbul, Sept. 13, 2006.
12. Waurick, R., Van Aken, H. Update in thoracic epidural anaesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005; 19 (2): 201–13.
13. Kehlet, H. Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Eds. M.J.Cousins, P.S.Bridenbaugh. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Raven, 1998. 3d ed; 129–75.
14. Heller, A. «Optimizing clinical pathways using regional anesthesia», Refresher course lecture at ESA Annual Meeting Euroanesthesia-2006, Madrid, June 3–6 2006; P. 1–6.
15. Niemi, G., Breivik, H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized double-blinded crossover study with and without epinephrine. Anesth Analg 2002; 94: 1598–605.
16. Breivik, H. Neurological complications in association with spinal and epidural analgesia - again. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 609–13.
17. Curatolo, M. Is epinephrine unfairly neglected for postoperative epidural mixtures? Anesth Analg 2002; 94: 1381–3.