

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ: НЕОБХОДИМЫЕ АКЦЕНТЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ (ЛЕКЦИЯ)

М. А. ЕВСЕЕВ

Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы

Сведения об авторах:

Евсеев Максим Александрович – д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, e-mail: dr.maxim.evseev@gmail.com.

В лекции обсуждаются клиническое значение послеоперационного болевого синдрома, патогенетических основах его возникновения, методах оценки интенсивности послеоперационной боли и эффективности ее купирования, современных способах борьбы с болью после проведенного оперативного вмешательства и месте нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в решении данной задачи.

Ключевые слова: операционная травма, анальгезия, лечение боли.

The lecture discusses the clinical significance of postoperative pain, pathologic basis of its occurrence, methods of estimation of the intensity of postoperative pain and the effectiveness of its edema, modern ways of dealing with the pain after the surgery and the place of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the solution of this problem.

Key words: the surgical trauma, analgesia, treatment of pain.

В этой белой, ослепительно сверкающей комнате он тоже не проронил ни слова. Даже когда ему объявили, что состояние сердца не позволяет усыплять его и операцию придется делать под местным наркозом, он только кивнул головой. Во время операции он не издал ни стона, ни крика. Хирург ... несколько раз заставлял ассистента смотреть, не умер ли больной под ножом.

Когда пилили кость, боль была страшная, но он привык переносить страдания и даже не очень понимал, что делают у его ног эти люди в белых халатах, с лицами, закрытыми марлевыми масками.

Б. Полевой, «Повесть о настоящем человеке».

Выбор оптимального способа обезболивания у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам, уже многие десятилетия является одной из самых актуальных проблем медицины. Проблема эта изначально мультидисциплинарна и служит предметом дискуссии как для хирургов различной специализации, так и для анестезиологов-реаниматологов, травматологов-ортопедов, гинекологов, урологов, стоматологов. В настоящее время доступен и используется в повседневной клинической практике весьма обширный арсенал средств и методов фармакологического воздействия, позволяющий достаточно эффективно контролировать послеоперационную боль. Используемые в современной клинике методы обезболивания после оперативных вмешательств предполагают возможность применения анальгетиков и анестетиков с различным механизмом действия и путями введения как в моноварианте, так и в составе комбинированной мультимодальной анальгезии. Тем не менее, несмотря на значительное количество средств и методов, применяемых в современной клинике для послеоперационного обезболивания, «золотой стандарт» анальгезии для оперированных пациентов пока еще не установлен. В этой

связи по-прежнему актуальным является внедрение в клиническую практику анальгетических препаратов, обладающих универсальностью, эффективностью и безопасностью использования. Для правильного понимания принципиальных отличий относительно новых для российской хирургической практики препаратов от применяемых в настоящее время традиционных средств послеоперационной анальгезии и связанных с ними перспектив следует иметь представление об основных слагаемых проблемах послеоперационного обезболивания: клинического значения послеоперационного болевого синдрома, патогенетических основах его возникновения, методах оценки интенсивности послеоперационной боли и эффективности ее купирования, современных способах борьбы с болью после проведенного оперативного вмешательства и месте нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в решении данной задачи.

1. Клиническое значение послеоперационного болевого синдрома

Боль является индивидуальным субъективным ощущением, включающим сенсорные, эмоциональные и поведенческие

аспекты, вызванным имеющимся или вероятным повреждением тканей. Понимание физиологии боли важно для выбора адекватного метода ее купирования.

Официальное определение Международной Ассоциации по Изучению Боли (IASP) характеризует боль как: «*неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или вероятным повреждением тканей, или же описываемое пациентом терминами, характеризующими состояния при подобных повреждениях*» (IASP, 1979).

Существует значительная индивидуальная вариабельность восприятия боли, которая определяется полом и возрастом пациентов, генетическими, а также социокультурными факторами. Большую роль в интенсивности послеоперационного болевого синдрома играют индивидуальные особенности пациента. Выделяют группы пациентов повышенного риска в отношении неадекватности послеоперационного обезболивания. К ним относят детей, пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов, испытывающих трудности в общении, обусловленные тяжелым состоянием, психическими нарушениями, языковым барьером и т.д.

В основе отношения к боли лежит личный болевой опыт, не разрывно связанный с социальными, экономическими и культурными основами жизненного опыта. В частности, большую роль играет болевой опыт пациентов, переносивших разного рода оперативные вмешательства, сопровождавшиеся выраженной послеоперационной болью. У пациентов формируется болевой стереотип, своего рода условный рефлекс, пусковым моментом которого становится любое последующее оперативное вмешательство. Купирование послеоперационного болевого синдрома у таких пациентов представляет значительные трудности. По данным российских авторов, непреодолимый страх, боязнь боли и опасения ее неотвратимости испытывают более 85% пациентов, готовящихся к повторному оперативному вмешательству.

Известно, что эмоциональное состояние влияет на толерантность к боли. При увеличении степени выраженности отрицательных эмоций болевая чувствительность обостряется. Наиболее часто усиление болевого синдрома связано со страхом пациента. Страх перед болью обостряет все проявления боли – мышечное напряжение, увеличение ЧСС, АД, периферическую вазоконстрикцию и т.д.

К факторам, влияющим на интенсивность ПБС, также относятся:

- интенсивность ноцицептивной стимуляции при различном объеме травмирования тканевых структур;

- наличие предоперационной боли; интенсивность послеоперационной

боли, а следовательно, и потребность в анальгетиках значительно выше у пациентов, страдавших от болей в предоперационном периоде;

- наличие воспалительного процесса в тканях до и после операции;

- злоупотребление алкоголем может приводить к истощению потенциальных возможностей антиноцицептивной системы, снижению уровня продукции эндорфинов, что способствует повышению интенсивности ПБС и потребности в опиоидных анальгетиках;

- ритмы болевой чувствительности; существуют отчетливые колебания порога болевой чувствительности в течение суток.

Очевидно, что на формирование и интенсивность болевого синдрома влияют вид хирургического вмешательства и связанную с ним степень травматичности операции. Принято выделять операции низкой, средней и высокой травматичности (табл. 1).

Принято различать острую и хроническую послеоперационную боль. При этом остшая боль ощущается пациентом непосредственно после перенесенного хирургического вмешательства в период до 7 суток. Хроническая боль длится более 3-х месяцев после операции или травмы.

Послеоперационная боль может быть соматической (при повреждениях кожи, мышц, костей), висцеральной (при повреждениях органов грудной клетки или брюшной полости) или нейропатической, обусловленной повреждениями структур центральной или периферической нервной системы.

Идентификация типа боли имеет определенное значение для выбора адекватного метода лечения, однако чаще всего послеоперационная боль имеет смешанный характер.

Безусловно, боль, причиняя страдание пациенту, является важнейшим фактором его послеоперационной психологической дезадаптации. Однако основное клиническое значение послеоперационной боли состоит в том, что ПБС является фактором, индуцирующим развитие хирургического стресс-ответа, представляющего собой совокупность эндокринных, метаболических и воспалительных процессов, развившихся в ответ на хирургическую травму и болевую афферентацию и тем самым ведущих к изменению нормальной деятельности всех жизненно важных функциональных систем.

Таблица 1

Классификация хирургических вмешательств по степени травматичности

Низкая травматичность	Средняя травматичность	Высокая травматичность
Артроскопические операции Лапароскопическая холецистэктомия Грыжесечение Аппендицитомия Операции на щитовидной железе Экстракция зуба Вскрытие абсцессов	Холецистэктомия, гистерэктомия из открытого доступа Остеосинтез при переломах длинных трубчатых костей Эндопротезирование тазобедренного сустава Челюстно-лицевые операции Ампутации конечностей Вскрытие флегмон	Резекции пищевода, желудка, печени, ободочной и прямой кишки Торакотомии Операции на органах средостения Люмботомия, операции на почках Операции на аорте Эндопротезирование коленного сустава

Известно, что неадекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде вызывает расстройство дыхания, функций сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, а также нейроэндокринные и метаболические нарушения, серьезно осложняющие и замедляющие выздоровление больных после операции.

До определенного времени стресс-ответ рассматривали как адаптивную функцию организма, направленную на поддержание послеоперационного гомеостаза. Позднее был показан патогенный характер развернутого стресс-ответа, в значительной степени влияющего на результаты хирургического лечения. Негативная роль ПБС реализуется симпатической нервной системой и эндокринными органами. Активация симпатической нервной системы вызывает повышение тонуса эфферентных симпатических нервов внутренних органов и выброс катехоламинов из мозгового слоя надпочечников. Установлено, что уровни адреналина, кортизола и других маркеров стресса в плазме крови существенно не изменяются во время операции, но значительно повышаются в раннем послеоперационном периоде, особенно в первые 24 часа. Гормональные реакции обусловлены усилением симпатического тонуса и рефлексами, опосредованными гипоталамусом. Сами по себе послеоперационные болевые ощущения представляют только видимую часть айсберга, являясь первопричиной развития патологического послеоперационного синдромокомплекса (табл. 2). Боль оказывает влияние на функционирование всех без исключения органов и систем. Изменение функционирования системы кровообращения и дыхания проявляется, например, повышением давления, тахикардией, нарушением ритма сердца, учащением дыхания. К неизбежным клиническим проявлениям ПБС в раннем послеоперационном периоде относятся снижение двигательной активности, неспособность пациента откашливать мокроту и глубоко дышать, вынужденное положение, депрессивное состояние.

В настоящее время не вызывает сомнения, что выраженный ПБС является причиной ряда серьезных патофизиологических эффектов, влияющих на исход вмешательства, задерживающих послеоперационное восстановление, удлиняющих период реабилитации и увеличивающих стоимость лечения. Умеренная и интенсивная боль, независимо от локализации, может оказывая выраженное системное влияние, достоверно увеличивает риск развития осложнений и летальность в послеоперационном периоде. Последнее положение доказывает, что купирование боли в послеоперационном периоде является не просто гуманным требованием, но ключевым аспектом ведения пациентов после хирургического вмешательства.

Тем не менее, филогенетически боль и болевой синдром имеют изначально защитно-приспособительное значение: сигнальное (предупреждение о повреждении тканей), щадящее (обеспечение предупреждения глубокого повреждения тканей) и мобилизующее (обеспечение более полной иммобилизации и стимулирование иммунокомpetентных органов), что способствует в конечном итоге адекватному заживлению.

Очевидно, что адекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде должно носить патогенетический характер, быть направлено на те механизмы боли, которые лежат в основе его образования.

2. Патофизиологическая основа послеоперационного болевого синдрома

Формирование многокомпонентного болевого ощущения обеспечивается многоуровневой ноцицептивной системой, включающей сеть периферических ноцицепторов и центральных

Таблица 2
нейронов, расположенных в различных структурах ЦНС и реагирующих на повреждающее воздействие.

Система	Эффект
Системные нарушения метаболизма	Дегидратация, нарушение солевого обмена, дисбаланс КЩС, усиление катаболизма
Сердечно-сосудистая	Тахикардия, гипертензия, аритмии, острая ишемия миокарда
Дыхательная	Снижение дыхательного объема и жизненной емкости легких, нарушения дренажа мокроты, ателектазы, пневмония, гипоксемия
Желудочно-кишечный тракт	Парез кишечника, транслокация бактериальной флоры кишечника, развитие острого эрозивно-язвенного процесса
Мочеполовая система	Спазм сфинктеров и задержка эвакуации мочи, ухудшение почечного кровотока
Опорно-двигательный аппарат	Вынужденное положение тела, гиподинамия, атрофия мышц, трофические изменения покровных тканей
Свертывающая система крови	Гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии
ЦНС, психический статус	Формирование хронического послеоперационного болевого синдрома, развитие депрессии

Процесс формирования болевого синдрома включают в себя (рис. 1):

1. трансдукцию – повреждающее воздействие, вызывающее электрическую активацию свободных нервных окончаний афферентных аксонов, расположенных в тканях (т. е. формирование первичного ноцицептивного импульса);

2. трансмиссию – передачу ноцицептивных импульсов по афферентным аксонам из зоны повреждения в спинной мозг;

3. модуляцию – подавление интернейронами-II пластины задних рогов спинного мозга высвобождения нейротранс-

миттеров из ноцицептивных нейронов, т. е. препятствие активации нейронов 2-го порядка;

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

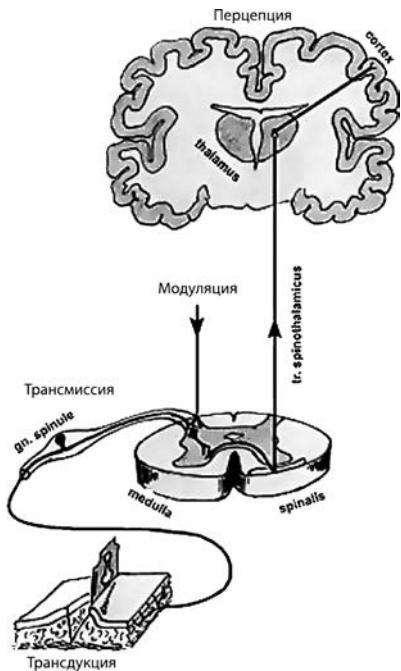


Рис. 1. Патогенетические элементы развития боли

Развитие болевого синдрома связано с формированием зон гиперальгезии, т.е. повышенной болевой чувствительности (или иначе – зоны сниженных болевых порогов). Различают первичную и вторичную гиперальгезию. Первичная гиперальгезия быстро развивается в непосредственной близости от раны, в зоне поврежденных тканей (рис. 2). Патофизиологической основой первичной гиперальгезии является избыточное повышение чувствительности (сенситизация) болевых рецепторов (ноцицепторов). При повреждении тканей происходит активация синтеза метаболитов арахидоновой кислоты. Известно, что под действием фосфолипаз из фосфолипидов разрушенной клеточной стенки происходит образование свободных полиненасыщенных жирных кислот, в первую очередь арахидоновой, принимающей непосредственное участие в процессах синтеза медиаторов критических состояний. Под катализирующим действием ферментной системы циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2) из арахидоновой кислоты образуются циклические эндопероксины, простагландины (PgE₂, PgF₂), простациклин (Pc-b), а также эйкозаноиды – тромбоксаны (Tx_A2) и другие медиаторы воспаления с выделением токсичных кислородных радикалов OH⁻, O₂⁻. Увеличение концентрации данных соединений в интерстициальной жидкости приводит к ирритации ноцицепторов и возникновению афферентной болевой импульсации. На сегодняшний день известно, что возникновение афферентной болевой импульсации связано не только с локальной гиперэк-

спрессией ЦОГ-2 в поврежденных тканях. Экспериментальными исследованиями доказано, что уровень экспрессии ЦОГ-2 после альтерации тканей достаточно быстро повышается и в спинном мозге. При этом повышение концентрации простагландинов приводит к увеличению нейрональной возбудимости и усилинию восходящей болевой афферентации, способствуя развитию болевого синдрома, включающего помимо локальных болевых ощущений, имеющих нередко характер гиперальгезии, диффузные мышечные и суставные боли, анорексию, летаргическое состояние.

В настоящее время большое значение в инициации периферических механизмов ноцицепции отводится полипептиду брадикинину, который может оказывать как прямое воздействие на ноцицепторы, так и опосредованное, стимулируя при этом синтез медиаторов воспаления, в первую очередь – простагландинов Е в фибробластах, тучных клетках, макрофагах и других тканевых элементах. В свою очередь, простагландины существенно усиливают гиперальгезию, повышая чувствительность сенсорных нервных окончаний к действию других медиаторов боли.

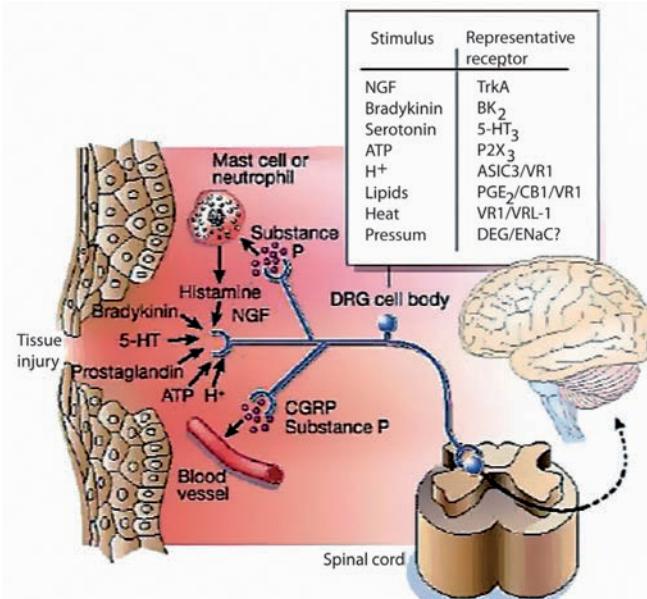


Рис. 2. Формирование очага гипералгезии: тканевые структуры и медиаторы

Позднее вне зоны повреждения формируется вторичная гиперальгезия. Область вторичной гиперальгезии располагается не только вокруг зоны повреждения, но и на удалении от нее. Она развивается в результате включения центральных механизмов сенситизации ноцицептивных нейронов, расположенных в задних рогах спинного мозга. В частности, повышается их возбудимость, спонтанная электрическая активность и чувствительность к механической стимуляции. Экспансия зоны избыточной болевой чувствительности вокруг операционной раны обусловлена расширением рецептивных полей нейронов задних рогов спинного мозга. Данный процесс про-

исходит на протяжении 12–18 часов, что в значительном проценте случаев обуславливает усиление интенсивности послеоперационных болевых ощущений к 2-м суткам после операции. Развитие вторичной гиперальгезии не только усиливает интенсивность острого болевого синдрома, но и является пусковым моментом для его хронизации. В настоящее время выявлены причинно-следственные связи между травматичностью операции, интенсивностью послеоперационного болевого синдрома и вероятностью формирования хронического болевого синдрома (ХБС). В частности, известно, что раннее развитие ПБС (в течение первых 4 часов после операции), его интенсивный характер и длительное существование являются основными факторами риска развития ХБС.

Современные представления о патогенезе ПБС позволяют осуществлять его патогенетически обоснованное купирование как на этапе трансдукции, так и на этапах трансмиссии, модуляции и перцепции. Именно на этом основана доминирующая в настоящее время в хирургической клинике концепция мультимодальной анальгезии, предусматривающей одновременное воздействие на различные уровни формирования послеоперационного болевого синдрома.

3. Клиническая оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома

Важность проведения перманентной оценки интенсивности ПБС определяется, с одной стороны, тем, что сам по себе ПБС является неотъемлемой частью клинического симптомокомплекса, отражающего динамику состояния пациента, а с другой стороны – возможностью определения адекватности обезболивания, необходимости увеличения дозы анальгетика или выбора другого способа обезболивания. Без преувеличения можно утверждать, что мониторирование интенсивности боли – это важнейший элемент обеспечения эффективности послеоперационного обезболивания. Кроме того, давно замечено, что пациенты, проводящие мониторинг собственной боли, испытывают чувство защищенности, ощущение усиленного контроля своего состояния и собственного активного участия в выздоровлении. Напротив, больные, пренебрегающие регистрацией болей, либо пациенты со стабильно удерживающимися болями, не поддающимися лечению, чувствуют себя заброшенными. Это увеличивает возбуждение пациента, что способствует усилить перцепцию боли.

Исследование интенсивности боли обязательно осуществляется как в покое, так и при движениях пациента (подъем головы, кашель), что позволяет оценить его функциональный статус. Эффективность обезболивания определяется оценкой интенсивности боли до и после назначения каждого анальгетика или метода анальгезии. В хирургических ОРИТ и прочих подразделениях, где находятся пациенты с болью высокой интенсивности, оценка на начальном этапе лечения осуществляется каждые 15–30 минут, а затем, по мере снижения интенсивности, каждые 2 часа. В хирургических отделениях периодичность оценки интенсивности боли составляет 4–8 часов, что зависит как от

выраженности боли, так и от эффективности обезболивания. При решении вопроса о необходимости обезболивания необходимо ориентироваться на критерии максимально допустимой интенсивности боли (пороги вмешательства). В частности, по 10-балльной визуально-рейтинговой шкале максимально допустима интенсивность боли 3 балла в покое и 4 балла при движениях (кашле). Внезапное усиление интенсивности боли, особенно связанное с появлением гипотензии, тахикардии, лихорадки, требует немедленной комплексной оценки состояния пациента, поскольку может быть связано с развитием хирургических осложнений, тромбоза глубоких вен и другой экстренной патологией. Интенсивность боли до и после лечения, неблагоприятные эффекты при проведении обезболивания должны быть четко зарегистрированы в доступных формах (дневник наблюдения и лист интенсивной терапии). Немедленное обезболивание проводится пациентам при очевидной интенсивной боли (без оценки боли), в том случае, когда больные из-за выраженного болевого синдрома не могут быть достаточно сосредоточены, чтобы оценить выраженность боли.

Для определения интенсивности боли используют специальные шкалы оценки боли. Использование какой-то одной шкалы в пределах конкретной клиники позволяет всему персоналу, занимающемуся обезболиванием, «говорить на одном языке». Несмотря на очевидный субъективизм, именно самооценка боли пациентом в настоящее время признана наиболее ценным инструментом. Для определения интенсивности болевого синдрома используются как описательные характеристики боли, даваемые самим пациентом, так и различные шкалы: визуальная аналоговая, словесная рейтинговая и другие.

Различные варианты визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) применяются в клинической практике с 80-х годов XX века. ВАШ представляет собой горизонтальную линию длиной 10 см, концы которой соответствуют крайним степеням интенсивности боли – от «нет боли» до «нестерпимая боль». Пациент делает отметку на этом отрезке в точке, которая отражает интенсивность его боли.

Метод описательных определений заключается в том, что больному предлагаются определения боли: «легкая», «умеренная», «терпимая», «сильная», – до «нестерпимой». Пациент выбирает определение и подчеркивает его. На рисунке 3 представлены различные варианты шкал самооценки боли и алгоритм выбора той или иной шкалы.

В рутинной клинической практике чаще используются шкалы ВРШ и ЦРШ, а ВАШ преимущественно применяется в исследовательских целях. Очевидно, нет необходимости указывать на обязательную регулярную регистрацию интенсивности боли, изменения схемы обезболивания, эффективности анальгезии, побочных эффектах используемых препаратов и методов обезболивания. Вышеуказанные данные вносятся в отдельный раздел листа послеоперационного наблюдения или в специальную карту послеоперационного обезболивания (табл. 3).

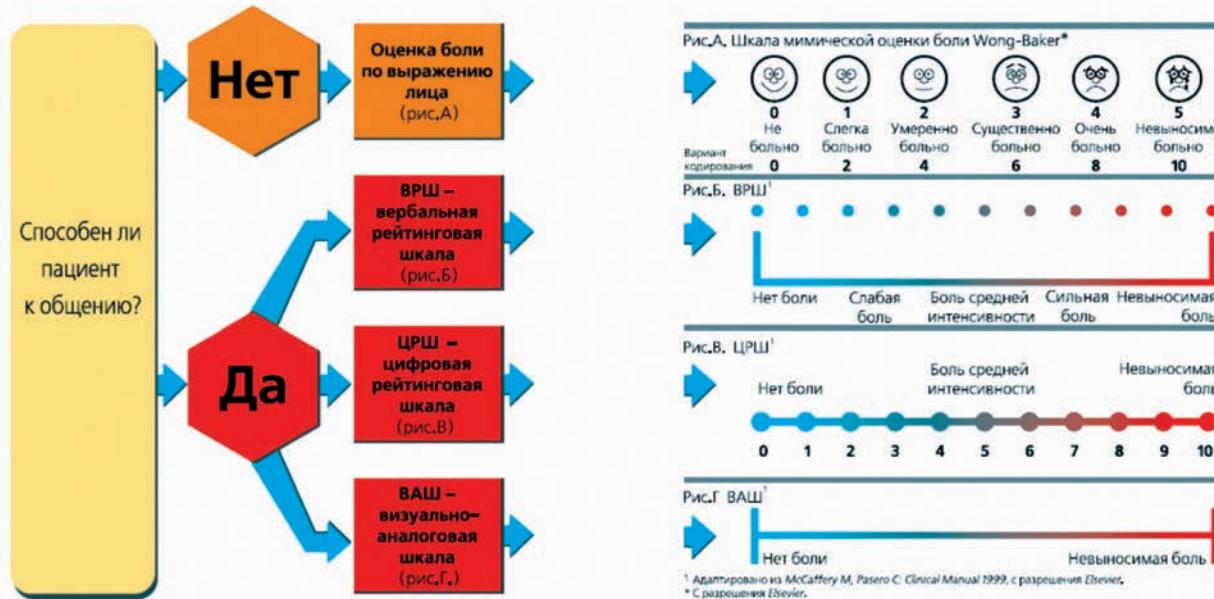


Рис. А. Оценка боли по выражению лица: пиктограмма шести лиц с различной мимикой, отражающей спектр ощущений от улыбки и хорошего настроения до страдания. Эта шкала может быть использована у пациентов, общение с которыми затруднено.

Рис. Б. Верbalная рейтинговая шкала (ВРШ): пациента просят оценить боль по одному из 5 критериев: «отсутствие боли, слабая, средняя, сильная, невыносимая боль».

Рис. В. Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ): представляет собой отрезок прямой с цифрами от 0 до 5 (или от 0 до 10), где 0 соответствует полному отсутствию боли, а 5 (или 10) – максимально возможной, невыносимой боли. Пациента просят оценить интенсивность боли соответствующей цифрой.

Рис. Г. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ): представляет собой отрезок прямой длиной 100 мм, без делений и цифр, начало которого имеет обозначение «боли нет», а окончание – «невыносимая боль». Пациент делает отметку на этом отрезке в точке, которая отражает интенсивность его боли

Таблица 3

Ориентировочный протокол оценки интенсивности послеоперационной боли по цифровой рейтинговой шкале

Время	10	13	16	19	22	01	05
(Покой/активизация)	П	А	А	П	П	А	С
ЦРШ	2	6↓2	2	2	8↓3	3	

Примечание. П – боль в покое; А – боль при активизации (кашель); ↓ – введение анальгетика; 6 ↓ 2 – интенсивность боли до и после введения анальгетика; С – пациент спит.

4. Современные средства обеспечения послеоперационной анальгезии

Основными задачами применения анальгетических средств в послеоперационном периоде являются: устранение страдания, причиняемого болью, создание психологического комфорта и повышение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде; ускорение послеоперационной функциональной реабилитации; снижение частоты послеоперационных осложнений; сокращение сроков госпитализации и стоимости лечения.

Нужно отметить, что в настоящее время в большинстве развитых стран неадекватное послеоперационное обезболивание

рассматривается как нарушение прав человека и осуществляется в соответствии с принятыми национальными и международными стандартами. В нашей стране во многих клиниках внедрена формулярная система использования лечебных препаратов тех или иных групп, целесообразность применения которых подтверждена данными доказательной медицины, а также обусловлена потребностями и особенностями конкретного лечебного учреждения. Многие авторы полагают, что все хирургические подразделения, а также отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной

терапии должны иметь в своем арсенале только те анальгетики и анестетики, эффективность и безопасность назначения которых подтверждена доказательствами I (систематизированные обзоры и метаанализы) и II (рандомизированные контролируемые исследования с определенными результатами) уровня (табл. 4).

Мировой опыт послеоперационного обезболивания позволяет выделить следующие основные современные тенденции в борьбе с ПБС:

- широкое применение неопиоидных анальгетиков – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола; в различных европейских клиниках частота назна-

**Препараты, применение которых для послеоперационного обезболивания
обосновано данными доказательной медицины**
(Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2nd edition, 2005)

Группа	Препараты	Дозы, путь введения
Неопиоидные анальгетики, НПВП	Диклофенак Кетопрофен (Кетонал®) Кеторолак (Кеторол®) Целекоксив (Целебрекс®)	75 мг (150 мг суточная), в/м 50 мг (200 мг), в/м 30 мг (90 мг), в/м 400 мг + 400 мг/сут
Неопиоидные анальгетики, прочие	Парацетамол (Перфалган®)	1 г (4 г), в/в инфузия в течение 15 минут
Опиоидные анальгетики, сильные	Морфин Промедол	5–10 мг (50 мг), в/в, в/м 20 мг (160 мг), в/в, в/м
Опиоидные анальгетики, слабые	Трамадол (Трамал®)	100 мг (400 мг), в/в, в/м
Адъювантные препараты	Кетамин	0,15–0,25 мг/кг в/в
Местные анестетики	Лидокаин 2% Бупивакаин (Маркаин®) 0,25%, 0,5% Ропивакаин (Наропин® 0,2%, 0,75%, 1%)	(800 мг суточная)* (400 мг суточная)* (670 мг суточная)*

*инфилтрация краев раны, интраплевральное введение, продленная блокада периферических нервов и сплетений, продленная эпидуральная анальгезия.

чения данных препаратов в качестве базиса послеоперационного обезболивания составляет от 45 до 99%;

— ограничение использования опиоидных анальгетиков, особенно внутримышечного варианта их введения, что обусловлено низкой эффективностью и значительным количеством побочных эффектов данной методики;

— широкое применение высокотехнологичных методов обезболивания — продленной эпидуральной анальгезии посредством инфузии местных анестетиков, а также контролируемой пациентом внутривенной или эпидуральной анальгезии.

— мультимодальный характер послеоперационного обезболивания, т.е. одновременное назначение нескольких препаратов или методов обезболивания, способных воздействовать на различные механизмы формирования болевого синдрома.

Длительность проведения послеоперационного обезболивания является достаточно вариабельной величиной и зависит как от интенсивности болевой аfferентации и, следовательно, от травматичности хирургического вмешательства, так и от индивидуальной толерантности пациента к боли. Необходимость

Таблица 4 целенаправленного купирования ПБС возникает, как правило, в течение первых 4 суток послеоперационного периода (табл. 5).

Очевидно, что в настоящее время не существует идеального анальгетика или метода лечения острой послеоперационной боли. С этим связано и само наличие в клинической практике целого перечня возможных методов купирования ПБС (табл. 6). Тем не менее, даже при наличии целого арсенала средств и методов послеоперационного обезболивания, с позиций здравого смысла логичным будет утверждать, что предотвращение нон-цицептивной стимуляции, приводящей к развитию болевого синдрома, прежде всего - введением НПВП, гораздо проще и требует меньших медикаментозных затрат, нежели борьба с уже развивающейся сильной болью. Так, еще в 1996 году в Ванкувере метод предупреждающей (превентивной) анальгезии с periоперационным назначением НПВП был признан перспективным направлением в патогенетической терапии болевых синдромов и широко используется прогрессивными клиниками в настоящее время.

Ниже приводятся основные используемые в современной хирургической клинике

Таблица 5

Потребность в обезболивании после различных по объему операций

Хирургическое вмешательство	Продолжительность обезболивания, часы
Торакотомии	72–96
Вмешательства на верхнем этаже брюшной полости и диафрагме	72–96
Вмешательства на нижнем этаже брюшной полости	48
Нефрэктомия	48–72
Операции на тазобедренном суставе	24–48
Операции на конечностях	24–36
Лапароскопические операции среднего объема	24–36
Грыжесечения	24

средства и методы обезболивания с позиций баланса их эффективности и безопасности.

Опиоидные анальгетики

Данная группа лекарственных препаратов десятилетиями считалась средством выбора для купирования ПБС. Однако в настоящее время опиоидные анальгетики отнюдь не являются «золотым стандартом» в лечении пациентов с острой болью. Тем не менее, по оценкам целого ряда отечественных и зарубежных

Методы и средства послеоперационного обезболивания

Таблица 6

1.	Традиционное введение опиоидов	внутримышечные инъекции по требованию.
2.	Опиоидные препараты агонисты/антагонисты	а) парентеральное введение опиоидов: внутривенно болясно, длительная внутривенная инфузия, контролируемая пациентом анальгезия. б) непарентеральное введение опиоидов: щечное/подъязычное, пероральное, трансдермальное, назальное, ингаляционное, внутрисуставное
3.	Неопиоидные анальгетики с системным введением	а) нестероидные противоспазмические препараты б) ацетаминофен (парацетамол)
4.	Методы регионарной анестезии	а) эпидуральное введение опиоидов; б) нестероидные противоспазмические препараты; в) введение α_2 -адренергических агонистов: – системное; – эпидуральное
5.	Нефармакологические методы	чрезкожная электростимуляция нервов; психологические методы
6.	Сочетанное использование представленных методов	

специалистов, эффективность обезболивания при традиционном назначении опиоидов в качестве монотерапии не превышает 25-30%. Однако постепенное отчуждение от чрезмерной приверженности опиоидам в послеоперационном периоде связана не столько с их недостаточной эффективностью, сколько с целым рядом серьезных побочных эффектов, возникающих при их использовании (табл. 7).

Основным побочным эффектом, ассоциируемым с применением природных опиоидов (морфин, промедол, омнопон), является депрессия дыхательного центра. При этом главная проблема заключается в том, что эффективная анальгетическая доза зачастую близка к той, которая вызывает депрессию дыхания. Помимо депрессии дыхания увеличение дозы лимитировано увеличением частоты других побочных эффектов, таких как угнетение сознания, кожный зуд, тошнота и рвота, нарушение моторики кишечника, затруднение самостоятельного мочеиспускания в послеоперационном периоде. Следует отметить, что именно в абдоминальной хирургии все отрицательные эффекты опиоидов проявляются в большей степени, чем в иных областях хирургии. В первую очередь это связано с их негативным влиянием на моторику желудочно-кишечного тракта, которое имеет место (хотя и в меньшей степени) и при эпидуральном введении малых доз морфина.

Последнее обстоятельство явилось одной из причин наблюдаемого в последние годы снижения популярности послеоперационной эпидуральной анальгезии с использованием гидрофильных опиоидов.

С точки зрения фармакодинамики опиоидные анальгетики являются агонистами или антагонистами различных видов опиоидных рецепторов ЦНС (μ -, дельта-, каппа-). Препараты опиоидной группы активируют эндогенную антиноцицептивную систему (центральная анальгезия), однако не влияют на периферические и сегментарные неопиоидные механизмы ноцицепции и не предотвращают центральную сенсилизацию и гиперальгезию. Попытки увеличения эффективности обезболивания и снижения частоты побочных эффектов опиоидных анальгетиков основаны на разработке способов их введения (в том числе и у одного пациента): внутривенный, внутримышечный, эпидуральный, трансдермальный, сублингвальный, ректальный.

Наиболее распространенным, но при этом

наиболее небезопасным и наименее эффективным способом введения опиоидов является внутримышечная инъекция. Данная методика наиболее часто приводит к неадекватному обезболиванию – более 60% пациентов отмечают неудовлетворительное качество послеоперационной анальгезии. Причины этого кроются в том, что всем пациентам вводятся фиксированные дозы через стандартные временные интервалы, без учета индивидуальной вариабельности фармакокинетики; часто инъекции опиоидов производятся с большими перерывами, то есть тогда, когда болевой синдром уже выражен и его купирование по определению становится малоэффективным. Именно при внутримышечном введении опиоидов наиболее часто раз-

Таблица 7

Опиоидные анальгетики при купировании послеоперационного болевого синдрома

Препарат	Дозировка и пути введения	Относительная анальгетическая активность	Побочные эффекты
Морфин	До 20 мг/сут	1	Возможны выраженные угнетение дыхания, тошнота, рвота, высокая степень привыкания и максимальный наркогенный потенциал
Промедол	До 60–80 мг/сут	0,3–0,25	Угнетение дыхания, тошнота, рвота, высокая степень привыкания и наркогенный потенциал
Омнопон	До 100 мг/сут	0,1	Угнетение дыхания, тошнота, рвота, наличие привыкания и наркогенного потенциала

вивается депрессия дыхания, связанная, возможно, с кумуляцией препарата.

Значительно меньшее количество побочных эффектов вызывает применение полусинтетического опиоида трамадола. Трамадол гидрохлорид - анальгетик, опосредующий обезболивающий эффект как через опиоидные рецепторы, так и путем ингибиции норадренергического и серотонинергического механизма передачи болевой импульсации. Трамадол характеризуется сравнительно высокой биодоступностью и длительным болеутоляющим эффектом. Тем не менее анальгетический эффект трамадола ниже, чем у морфина и промедола. Существенное преимущество трамадола по сравнению с другими опиоидными анальгетиками крайне низкая степень привыкания и минимальный наркогенный потенциал этого препарата. В отличие от других опиоидов, в эквианалгетических дозах трамадол не вызывает запора, не угнетает кровообращения и дыхания. Тем не менее и для трамадола характерны развитие тошноты, головокружения, в редких случаях рвоты.

Необходимо отметить еще один важный аспект, ограничивающий применение опиоидных анальгетиков в отечественной клинической практике. Использование опиоидных анальгетиков для послеоперационного обезболивания в Российской Федерации строго регламентировано существующими приказами руководящих органов здравоохранения. Например, приказом № 257 Департамента здравоохранения г. Москвы от 2004 г. определяется, в частности, норматив потребления опиоидных препаратов в ампулах на 1 койку различных отделений хирургического профиля в год. Назначение опиоидного препарата как в хирургическом отделении, так и в отделении интенсивной терапии в большинстве ЛПУ сопровождается колоссальным количеством формальных сложностей, что нередко приводит к отказу медперсонала от использования ланых препаратов даже при необходимости назначения опиоидов. По тем же причинам самый современный метод применения опиоидов – контролируемая пациентом аналгезия, в наибольшей степени ориентированная на индивидуальные потребности пациента в обезболивании – в России не получила широкого распространения.

Неопиоидные анальгетики

Термином «неопиоидные анальгетики» обозначается группа различных по химическому строению,

фармакодинамике и, соответственно, механизму обезболивания лекарственных препаратов, применяемых для купирования ПБС с парентеральным, реже пероральным путем введения. Препараты данной группы, используемые как в моноварианте, так и в качестве средства адьювантной терапии, обладают различными анальгетическим потенциалом и совокупностью побочных эффектов (табл. 8).

Из приведенных данных становится очевидным, что перечисленные в таблице неопиоидные анальгетики используются лишь как возможное дополнение к базисной терапии опиоидами, использование данных препаратов для купирования ПБС в моноварианте не практикуется.

Формально к группе неопиоидных анальгетиков относятся также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетаминофен (парацетамол). Однако вследствие значительной востребованности в современной хирургической клинике данные препараты рассматриваются сейчас как отдельные подклассы средств для купирования ПБС.

Парацетамол

Несмотря на то, что ацетаминофен (парацетамол) имеет более чем полуторовековую историю применения в качестве анальгетика и антиpirетика, точный механизм действия этого пре-

Таблица 8

Неопиоидные анальгетики для купирования послеоперационной боли

Класс	Препараты	Особенности терапии	Побочные эффекты
Антагонисты NMDA-рецепторов	Кетамин	Применяется как адьювант при введении опиоидов. Малые дозы кетамина характеризуются опиоид-сберегающим эффектом, повышением качества обезболивания	При использовании в малых дозах – не выражены. Сохраняют побочные эффекты опиоидов
Антиконвульсанты	Гарбапентин	Используется как адьювантный препарат в комплексной терапии острой послеоперационной боли. Снижает потребность как в опиоидных, так и внеопиоидных анальгетиках	Головокружение, сонливость, периферические отеки
Ингибиторы протеаз	Трансамин	Ингибирование синтеза медиаторов боли на этапе трансдукции, используются как средство адьювантной терапии ПБС	Нарушения в системе гемостаза (гипокоагуляция) – послеоперационные кровотечения
Центральные α-адrenomиметики	Клонидин	Воздействие на трансмиссию и модуляцию боли. Адьювант при опиоидной аналгезии	Гипотензия, брадикардия, психические нарушения.
Бензодиазепины	Диазepam и т.п.	Комбинированная терапия с применением феназепама и тизанидина снижает выраженность фантомных болей	Сонливость, головокружение, психические расстройства

парата до сих пор не известен. Предполагается наличие центрального механизма действия парацетамола, включающего: подавление активности циклооксигеназы 2 типа в ЦНС, с чем связана профилактика развития вторичной гиперальгезии; подавление активности циклооксигеназы 3 типа, существование которой предполагается и которая, видимо, обладает селективной чувствительностью к парацетамолу; усиление активности нисходящих тормозных серотонинергических путей на этапе модуляции боли.

Возможность применения парацетамола в качестве средства для борьбы с ПБС появилась с внедрением в клиническую практику лекарственной формы данного препарата для внутривенной инфузии (Перфалган®). Внутривенное введение парацетамола используется, как правило, в качестве базисного компонента мультиомодальной послеоперационной анальгезии в разных областях хирургии: травматологии, гинекологии, стоматологии. Обезболивающий эффект 1 г внутривенного парацетамола с 10 мг морфина, 30 мг кеторолака, 75 мг диклофенака и 2,5 мг метамизола. В настоящее время в европейских клиниках парацетамол в послеоперационном периоде получают 90–95% пациентов. Обычно препарат вводят внутривенно во время операции, примерно за 30 минут до ее окончания, что обеспечивает спокойное, безболезненное пробуждение. Повторно парацетамол вводят через 4 часа, а затем каждые 6 часов, до 4 г в сутки. Необходимо подчеркнуть, что обезболивающий эффект парацетамола в полной мере проявляется лишь при использовании его как компонента мультиомодальной анальгезии, то есть при сочетании его с другими анальгетиками, в том числе – в составе комбинированных препаратов – Залдиар® и Форсадол®, имеющих в своем составе парацетамол и трамадол (препарат выпускается только в таблетированной форме, что часто делает его применение в ближайшем послеоперационном периоде невозможным). По мнению отечественных специалистов и, исходя из собственных наблюдений, применение внутривенного парацетамола в моноварианте недостаточно эффективно купирует ПБС.

Потенциально опасным побочным свойством парацетамола является гепатотокическое и нефротокическое действие, которое может проявляться при превышении дозы 4 г/сут, особенно при наличии у пациента исходного нарушения функции печени и почек. Ограничениями к применению парацетамола являются: печеночно-клеточная недостаточность с лабораторными проявлениями (повышение уровня трансаминаз), почечная недостаточность, алкоголизм, алиментарная недостаточность, дегидратация.

Местные анестетики

Важнейшей задачей мультиомодальной анальгезии является прерывание афферентного потока ноцицептивных стимулов от периферических болевых рецепторов в органах и тканях к сегментарным структурам ЦНС (задним рогам спинного мозга). Эта задача может быть успешно решена при помощи различных методов регионарной и местной анальгезии. Важную роль в расширении применения методов региональной анальгезии

сыграло появление современных местных анестетиков (бупивакаин, ропивакаин), а также детальная отработка методики регионарных блокад.

Эпидуральная анальгезия занимает ключевую позицию среди всех регионарных методов послеоперационного обезболивания. В ходе данной процедуры в эпидуральное пространство на уровне грудного или поясничного отделов позвоночника устанавливается катетер, через который болюсно или путем непрерывной инфузии вводятся местные анестетики. Эпидуральная анестезия является как средством обеспечения анальгезии в ходе операции (в том числе и в моноварианте), так и средством купирования ПБС. Многочисленными исследованиями была доказана принципиально более высокая эффективность продленной послеоперационной эпидуральной анальгезии по сравнению с системным введением опиоидных анальгетиков. Как указывалось выше сами опиоидные анальгетики также могут быть использованы для проведения эпидуральной анестезии. Известно, что эпидуральное введение местных анестетиков и опиоидов достоверно превышает анальгетический эффект использования данных препаратов в отдельности. Тем не менее само по себе эпидуральное введение опиоидов чревато возникновением серьезных побочных эффектов от угнетения дыхания до выраженного кожного зуда. На сегодняшний день принято считать, что преимущества эпидурального введения опиоидных анальгетиков в абдоминальной хирургии не перевешивают риска осложнений самой методики эпидуральной анестезии по сравнению с парентеральным назначением аналогичных препаратов.

Помимо собственно анальгетического эффекта позитивное влияние послеоперационной продленной эпидуральной анальгезии заключается в прерывании нисходящих симпатических эfferентных импульсов, следствием чего являются улучшение висцерального кровотока (активизация репаративных процессов в зоне вмешательства), повышение активности парасимпатической нервной системы (разрешение пареза пищеварительной трубки).

С точки зрения доказательной медицины (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2nd edition, 2005) преимущества продленной эпидуральной анальгезии включают: более высокое качество обезболивания в сравнении с парентеральным введением опиоидов; улучшение показателей газообмена и снижение частоты послеоперационных легочных осложнений по сравнению с опиоидной анальгезией; ускорение восстановления функции желудочно-кишечного тракта после абдоминальных операций и снижение частоты местных осложнений.

Тем не менее и у эпидуральной анестезии есть ряд существенных ограничений. Сама по себе эпидуральная анестезия является сложной инвазивной процедурой, потенциально опасной в плане развития как местных (инфекционный процесс, повреждение нервных корешков, сосудов паутинной оболочки, твердой мозговой оболочки), так и системных осложнений (депрессия дыхания, кардиотоксические эффекты, артериальная гипотензия). В этой связи проведение эпидуральной анестезии

требует наличия специальных навыков у врача-анестезиолога и постоянного мониторинга состояния пациента в отделении интенсивной терапии, реже – в хирургическом отделении.

В последние годы все большую популярность получает методика длительной инфузии местных анестетиков в полость операционной раны. В ходе ряда исследований было показано, что длительная инфузия местных анестетиков в течение 24-48 часов через катетер, установленный в ране, способна повысить качество обезболивания и снизить потребность в опиоидных анальгетиках. Работами отечественных авторов показано, что пролонгированная местная анестезия операционной раны за счет резорбции местного анестетика и присутствия его в плазме в низких концентрациях способна оказывать системный противовоспалительный эффект. Как и в случае эпидуральной анальгезии эффект местных анестетиков при этом обусловлен блокадой не только ноцицептивных путей, но и симпатической иннервации. Говоря о применении пролонгированной местной анестезии операционной раны, следует заметить, что данная методика в настоящее время находится на стадии клинической апробации и ее широкое внедрение изначально ограничиваются очевидный риск экзогенного инфицирования раны и реальная опасность системных токсических эффектов местных анестетиков (артериальная гипотензия, аритмии, угнетение дыхания) вследствие их резорбции тканями.

Мультиомодальная периоперационная анальгезия

Из приведенных выше характеристик и, что важнее, недостатков средств и методов купирования ПБС следует очевидное заключение о том, что в настоящее время не существует идеального анальгетика или метода лечения острой послеоперационной боли. Однако приблизиться к решению проблемы адекватности послеоперационного обезболивания вполне возможно, реализуя в клинике концепцию мультиомодальной периоперационной анальгезии, предусматривающей одновременное назначение двух и более анальгетиков и/или методов обезболивания, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватной анальгезии при минимизации побочных эффектов до, во время и после хирургического вмешательства (рис. 4).

Мультиомодальная анальгезия в настоящее время является методом выбора послеоперационного обезболивания. Ее базис – назначение неопиоидных анальгетиков (прежде всего – НПВП), которое у пациентов с болями средней и высокой интенсивности сочетается с использованием опиоидных анальгетиков, неопиоидных анальгетиков и методов регионарной анальгезии. Выбор той или иной схемы мультиомодальной анальгезии определяется прежде всего травматичностью проведенного хирургического вмешательства (табл. 9).

5. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике послеоперационного обезболивания

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают особое место в ряду средств для послеоперационного обезболивания. По данным опроса, проведенного в 2008 году среди хирургов различных стран, внедрение в практику

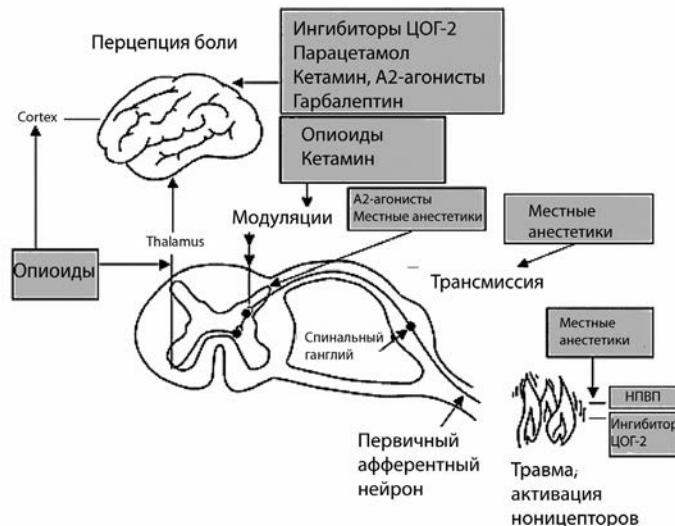


Рис. 4. Точки приложения лекарственных препаратов при мультиомодальной анальгезии

послеоперационного обезболивания НПВП относится к двадцати наиболее значимым инновациям в хирургии последнего тридцатилетия. Причиной столь высокой оценки применения НПВП для послеоперационного обезболивания служит целый ряд позитивных качеств данной группы препаратов, выгодно отличающий их от средств других фармакологических групп, применяемых для обезболивания оперированных пациентов. Следует подчеркнуть, что в отличие от анальгетиков центрального действия (опиоиды различной структуры) и местных анестетиков (средства для регионарной анестезии), чье действие необходимо рассматривать в большей степени как симптоматическое, НПВП в полной мере относятся к средствам патогенетического воздействия. Важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах центральной сенсибилизации, а следовательно, и в формировании боли является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли НПВП. За счет подавления воспалительного ответа на хирургическую травму НПВП препятствуют развитию сенсибилизации периферических ноцицепторов. Именно данное обстоятельство определяют именно НПВП как средства патогенетической терапии боли.

Патогенетические аспекты применения НПВП при послеоперационном болевом синдроме

В основе обезболивающего и противовоспалительного действия НПВП лежит их ингибирующее влияние на локальный синтез простагландинов в травмированной ткани, а также в спинном мозге.

Фундаментальными исследованиями в области биохимии и фармакологии установлено, что анальгетический эффект НПВП у оперированных пациентов обусловлен подавлением синтеза провоспалительных простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования активности фермента ЦОГ-2. Предотвращение синтеза простагландинов в альтерированных

Таблица 9

Варианты схем мультимодальной периоперационной анальгезии, ориентированных на травматичность хирургических вмешательств

Операции	До операции	Во время операции	После операции
Низкой травматичности	НПВП в/в, в/м или рег ос за 30–40 минут до начала операции	Общая анестезия и/или регионарная (от инфильтрационной до спинальной)	НПВП + парацетамол в/в 2–3 р/сут
Средней травматичности	То же	Общая анестезия и/или регионарная (от блокады периферических нервов и сплетений до комбинированной спинально-эпидуральной). За 30 минут до окончания операции парацетамол 1 г в/в, инфузия в течение 15 минут	НПВП + парацетамол в/в 3–4 р/сут ± опиоидный анальгетик (трамадол в/м или в/в 2–3 р/сут или промедол 2 р/сут в/м)
Высокой травматичности	То же	Общая анестезия с обязательным использованием регионарной (предпочтительна эпидуральная) в качестве компонента. В схему индукции анестезии целесообразно включить кетамин болюс 0,25 мг/кг. За 30 минут до окончания операции парацетамол 1 г в/в, инфузия в течение 15 минут	Продленная эпидуральная анальгезия (ропивакаин ± фентанил) + НПВП 2 р/сут + парацетамол в/в 2–3 р/сут

тканях и в спинном мозге нестероидными препаратами препятствует возникновению, усилинию и проведению болевых импульсов, а также ослабляет аномально повышенное восприятие боли.

Принципиально важным отличием НПВП от всех других средств, применяемых для послеоперационного обезболивания, является выраженная противовоспалительная активность нестероидных препаратов, основанная на описанном выше ингибировании ЦОГ-2 и редукции синтеза простагландинов воспаления и проявляющаяся выраженным снижением процессов экссудации в поврежденных тканях, в частности, в операционной ране. НПВП подавляют активность провоспалительных факторов, снижая агрегацию тромбоцитов, уменьшая проницаемость капилляров, стабилизируя лизосомальные мембранны, тормозя синтез или инактивируя медиаторы воспаления (простагландины, гистамин, брадикинин, лимфокины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные повреждающие факторы). Доказано положительное влияние НПВП на выживаемость пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства, в том числе и осложненные абдоминальной хирургической инфекцией. В последнем случае именно простагландин Е2 способствует белковому распаду, причем этот эффект усиливается на фоне лихорадки и сепсиса. очевидно НПВП способны уменьшить потерю мышечной массы за счет подавления синтеза PgE2 и снижения деградации протеина.

Другим важным отличием НПВП является гарантированный, пропорциональный введенной дозе препарата, принципиально не зависящий от особенностей метаболизма конкретного индивида и длительный (не менее 12 часов) анальгетический эффект. С точки зрения патофизиологии острой боли оптимальным считается введение 1-й дозы НПВП за 30–40 минут до кожного разреза (принцип предупреждающей анальгезии).

Такая методика позволяет существенно снизить интенсивность боли и потребность в послеоперационном назначении опиоидных анальгетиков

К очевидным преимуществам применения именно НПВП в послеоперационном периоде относится также отсутствие при их использовании нарушения сознания, когнитивных функций и функции внешнего дыхания, весьма характерных для применения опиоидных анальгетиков. К достоинствам НПВП относят также относительную простоту их применения, позволяющую использовать нестероидные препараты в практике амбулаторной хирургии, а также возможность применения в различных клинических ситуациях лекарственных форм как для перорального приема, так для внутримышечного или внутривенного введения.

Факторы, лимитирующие применение НПВП при послеоперационном болевом синдроме

Приведенные достоинства НПВП обусловили невероятную востребованность данных препаратов как средства послеоперационного обезболивания в амбулаторной и госпитальной хирургической практике. По данным различных авторов частота применения НПВП в моноварианте или в комбинации с другими анальгетиками в ближайшем послеоперационном периоде составляет не менее 60% среди всех используемых способов обезболивания. Отказываясь по возможности от применения опиоидных анальгетиков, врачи назначают увеличенные дозы НПВП, нередко превышающие рекомендованные терапевтические в 3–4 раза, тем самым добиваясь выраженного и пролонгированного обезболивающего эффекта. При этом в погоне за эффективностью обезболивания часто упускается из внимания тот факт, что при использовании НПВП в качестве средства послеоперационного обезболивания (как, впрочем, и при назначении данных препаратов по другим показаниям) имеется

весьма существенный и клинически значимый лимитирующий фактор, а именно – опасность развития эрозивно-язвенного процесса в пищеварительной трубке с наиболее частым проявлением в виде острых эрозий и язв гастродуodenальной зоны, осложненных кровотечением. Еще в 1998 году группой авторов во главе с Rodrigues L.A. при анализе 1505 случаев послеоперационного обезболивания было установлено, что при увеличении дозировки диклофенака, напроксена и кеторолака частота кровотечений из острых эрозий и язв возрастает в 2,5–3 раза, а при увеличении дозировки теноксикама, пироксикама и нимесулида частота кровотечений возрастает в 10–20 раз. Очевидно, что возникновение данного осложнения терапии НПВП не является артефактом и обусловлено, также как и их анальгетическая и противовоспалительная активность, ингибирированием синтеза ЦОГ, а именно изофермента ЦОГ-1. При этом угнетается синтез простагландинов групп Е, I, F в слизистой пищеварительной трубки, что критически редуцирует ее гемоперфузию, секрецию слизи и бикарбонатов, нивелируя reparatивный потенциал и создавая условия для реализации повреждающего действия таких агентов как желчные кислоты и кислотно-пептический фактор, закономерно приводящее к развитию эрозий и язв. Известно, что даже у лиц, принимающих НПВП и не находящихся в состоянии стресса (в том числе – операционного), язвы гастро-дуodenальной зоны возникают в 15–40% случаев, риск кровотечения и перфорации увеличивается в 4–5 раз, а уровень смертности в среднем в 2 раза выше, чем в популяции. В послеоперационном периоде пролонгированная гиперактивация симпатоадреналовой системы – как результат операционной травмы и состояния катаболизма – уже изначально приводит к редукции кровотока в стенке желудка и кишечника, нарушению их перистальтики с возникновением проксимальных рефлюксов, что само по себе является фактором повреждения слизистой. Назначение НПВП в данных условиях (независимо от способа введения), подобно «подливанию масла в огонь», ликвидирует последние защитные ресурсы в слизистой оболочке. При анализе 121 случая острых послеоперационных эрозий и язв гастродуodenальной зоны, осложненных кровотечением, М.А. Евсеев и И.М. Клишин (2012) установили, что назначение НПВП в послеоперационном периоде является достоверным фактором риска развития кровотечения из острых эрозий и язв, а по своей значимости в развитии данного осложнения среди других статистически значимых факторов НПВП занимают второе место, уступая лишь старческому возрасту пациента. По сводным данным литературы известно, что бессимптомное течение острых послеоперационных язв и их запоздалая диагностика на основании уже состоявшегося кровотечения является фатальной не менее чем для 80% пациентов. Существует точка зрения относительно необходимости введения специального термина «НПВП-индуцированные послеоперационные язвы», однако вряд ли это необходимо, поскольку послеоперационный стресс и назначение НПВП – взаимодополняющие факторы повреждения пищеварительной трубки, а морфологических различий между «острыми» и «НПВП-

индуцированными» язвами на сегодняшний день не выявлено.

Таким образом, эффективность использования НПВП в послеоперационном периоде в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства вступает в конфликт с не менее, а, может быть, и более важным критерием возможности применения любого лечебного метода – его безопасностью.

Применение коксибов для послеоперационного обезболивания

Реальная возможность разрешения конфликта между эффективностью и безопасностью НПВП в клинической практике вообще и при применении НПВП в качестве средства послеоперационного обезболивания, в частности, появилась в 1998 году с началом использования в клинике селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба. Именно с этого времени все НПВП стали разделять на «традиционные» ЦОГ-неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-2. Как следует из названия селективные ингибиторы ЦОГ-2 – коксибы – не влияют на синтез простагландинов защиты слизистой оболочки пищеварительной трубки, оказывая за счет ингибирирования ЦОГ-1 анальгетическое и противовоспалительное действие. Пятнадцатилетний опыт применения целекоксиба в различных областях клинической медицины (в силу ряда обстоятельств целекоксиб стал самым исследованным из всех НПВП) показал его высокую клиническую эффективность как обезболивающего и противовоспалительного препарата при отсутствии гастротоксичности, кардиотоксичности, нефротоксичности и гепатотоксичности. Именно поэтому с появлением целекоксиба появилась реальная возможность разрешения конфликта эффективности и безопасности применения НПВП у оперированных пациентов. К настоящему времени проведено более 50 клинических исследований, посвященных использованию целекоксиба как средства послеоперационного или периоперационного обезболивания в травматологии, хирургии, гинекологии, урологии, стоматологии. Мета-анализ данных 42 исследований, проведенный в 2004 году независимо Romsin J. и Chen L. позволил заключить, что:

— коксибы (целекоксиб) при использовании в качестве средства послеоперационного обезболивания достоверно превосходят эффект плацебо,

— коксибы (целекоксиб) столь же эффективны, как и традиционные НПВП, в купировании болевых ощущений и снижении потребностей пациента в опиоидных анальгетиках,

— коксибы столь же или более эффективны, чем полусинтетические опиоидные анальгетики (трамадол, кодеин) в моноварианте или в комбинации с ацетаминофеном.

В исследовании O'Donnell J. (2009) было показано что, эффективность целекоксиба в плане купирования острой боли превышает таковую у трамадола на 9–13%. При этом время наступления анальгетического эффекта при приеме 400мг целекоксиба внутрь составляет по данным Cheung R. (2007) всего 28–30 минут по сравнению с 30–40 минутами после внутримышечного введения эквивалентной по анальгетическому эффек-

ту дозы мелоксикама. Авторы, исследовавшие эффективность использования целекоксиба для послеоперационного обезболивания, указывают на то, что, помимо снижения интенсивности постоперационной боли и необходимости применения опиоидов, данный препарат уменьшает частоту развития хронического постоперационного болевого синдрома, не влияя при этом на время кровотечения. Клинически значимые побочные эффекты при периоперационном применении целекоксиба ни в одном исследовании выявлены не были.

С позиций доказательной медицины были сделаны следующие выводы, касающиеся эффективности и целесообразности применения НПВП, в том числе и селективных ингибиторов ЦОГ-2, для купирования ПБС (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2-nd edition, 2005; Guidelines on pain management. European Association of Urology (EAU); 2010):

1. НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются эквипотенциально эффективными анальгетиками для лечения острой боли;

2. После операций большого объема НПВП (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2) должны являться базисным компонентом мультимодальной анальгезии;

3. После операций среднего и малого объема НПВП (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2) могут применяться в виде монотерапии;

4. Дополнение НПВП введением парацетамола повышает эффективность обезболивания;

5. НПВП, ингибиторы ЦОГ-2 и парацетамол являются важнейшими компонентами мультимодальной анальгезии;

6. Риск негативного влияния НПВП и ингибиторов ЦОГ-2 повышается у пациентов с исходной почечной недостаточностью различной степени, гиповолемией, гипотензией, параллельным назначением прочих нефротоксичных препаратов.

Тем не менее, несмотря на все позитивные качества ЦОГ-2 селективных препаратов, возможности применения целекоксиба после обширных оперативных вмешательств, например в абдоминальной хирургии, по вполне очевидным причинам ограничены наличием лекарственной формы препарата лишь для перорального приема. В условиях послеоперационного пареза пищеварительного тракта, отсутствия сознания у пациента (пролонгированная медикаментозная седация), а также при необходимости достижения максимально быстрого эффекта очевидно необходима лекарственная форма коксиба для parenteralного введения. В этой связи весьма заманчивой выглядит вполне реальная, кстати, перспектива использования в клинической практике уже зарегистрированного в РФ и пока единственного препарата из группы коксибов, имеющего лекарственную форму для внутримышечного и внутривенного введения – валдекоксиба. Это и станет предметом отдельного обсуждения в последующих номерах журнала.

Список литературы

1. Котаев А.Ю., Бабаянц А.В. Принципы обезболивания в послеоперационном периоде // РМЖ. 2004. № 7. С. 479–483.

2. Бегларян С.В., Малхасян И.Э., Гнуни А.С. Оценка эффективности различных методов послеоперационного обезболивания у травматологических больных // Медицинский Вестник Эребуни. 2010. № 3 (43). С. 45–49.

3. Овечкин А.М. Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2009. Т. III, № 2.

4. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Нестероидные противовоспалительные средства как препараты патогенетической терапии острой послеоперационной боли // Хирургия. 2010. № 1.

5. Кобеляцкий Ю.Ю. НПВП в послеоперационном обезболивании: эффективность и безопасность с позиции доказательной медицины // Здоровье Украины. 2010. № 3. С. 26–27.

6. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 29.

7. Евсеев М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и пищеварительный тракт. М., 2007. 210 с.

8. Карапеев А.Е. Целекоксиб при острой боли // РМЖ. 2010. Т. 18, № 2.

9. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Assessment and Management of Acute Pain. 6th ed. Bloomington, MN: ICSI; 2008.

10. Schug S., Manopas A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment // Best Pract Res. Clin. Anaesthesiol. 2007. Vol. 21(1). P. 15–30.

11. Camu F. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation // Drug. 2003. Vol. 63 (Suppl.). P. 1–7.

12. Mehta V., Johnston A., Cheung R., Bello A., Langford R. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system // Clin. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 83(3). P. 430–435.

13. Nussmeier N., Whelton A., Brown M. et al. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery // Anesthesiology. 2006. Vol. 104. P. 518–526.

14. Recart A., Duchene D., White P.F. et al. Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy // J. Endourol. 2005. Vol. 19. P. 1165.

15. Fredrickson M.J., Krishnan S., Chen C.Y. Postoperative analgesia for shoulder surgery: a critical appraisal and review of current techniques // Anaesthesia. 2010. Vol. 65. P. 608.

16. McDaid C., Maund E., Rice S. et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review // Health Technol. Assess. 2010. Vol. 14. P. 1.

17. Lloyd R., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. :CD004771.

18. Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 7:CD008307.

19. Ong C.K., Seymour R.A., Lirk P., Merry A.F. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain // Anesth. Analg. 2010. Vol. 110. P. 1170.

20. Bader P., Echtler D., Fonteyne V. et al. Guidelines on pain management. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU), 2010. P. 61–82.

21. Amy M., Pick A.M., DeSimone II E.M. The Management of Acute Postoperative Pain // US Pharm. 2010. Vol. 35(5). HS-2-HS-7.