

# Понятие боли

- Боль - неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения;
- Боль всегда **субъективна**. Восприятие боли каждым индивидуумом основано на личном опыте, связанным с повреждением тканей в раннем периоде жизни;
- Если люди характеризуют свои ощущения как боль в случаях, не связанных с повреждением тканей (по разным причинам, например психологическим) данные ощущения должны трактоваться как боль.

# Виды болевого синдрома

- **Острая боль** - нормальная, предсказуемая физиологическая реакция на неблагоприятные химические, термические, механические повреждающие стимулы, связанные с хирургическим вмешательством, травмой или острым заболеванием. Как правило, ограниченная во времени и реагирующая на терапию **опиоидами** и **НПВС**, длительностью **менее 30 дней**
- **Хроническая боль**. Основывается на произвольном интервале времени с момента ее начала: по разным источникам **от 3-х до 6 месяцев** с момента развития болевого синдрома, **трудно купируемая опиоидами** и поддающаяся комплексному **лечению** с применением **адьювантных** средств
- **Подострая боль** – переходный период между острой и хронической, длительностью от 1 до 3-х месяцев

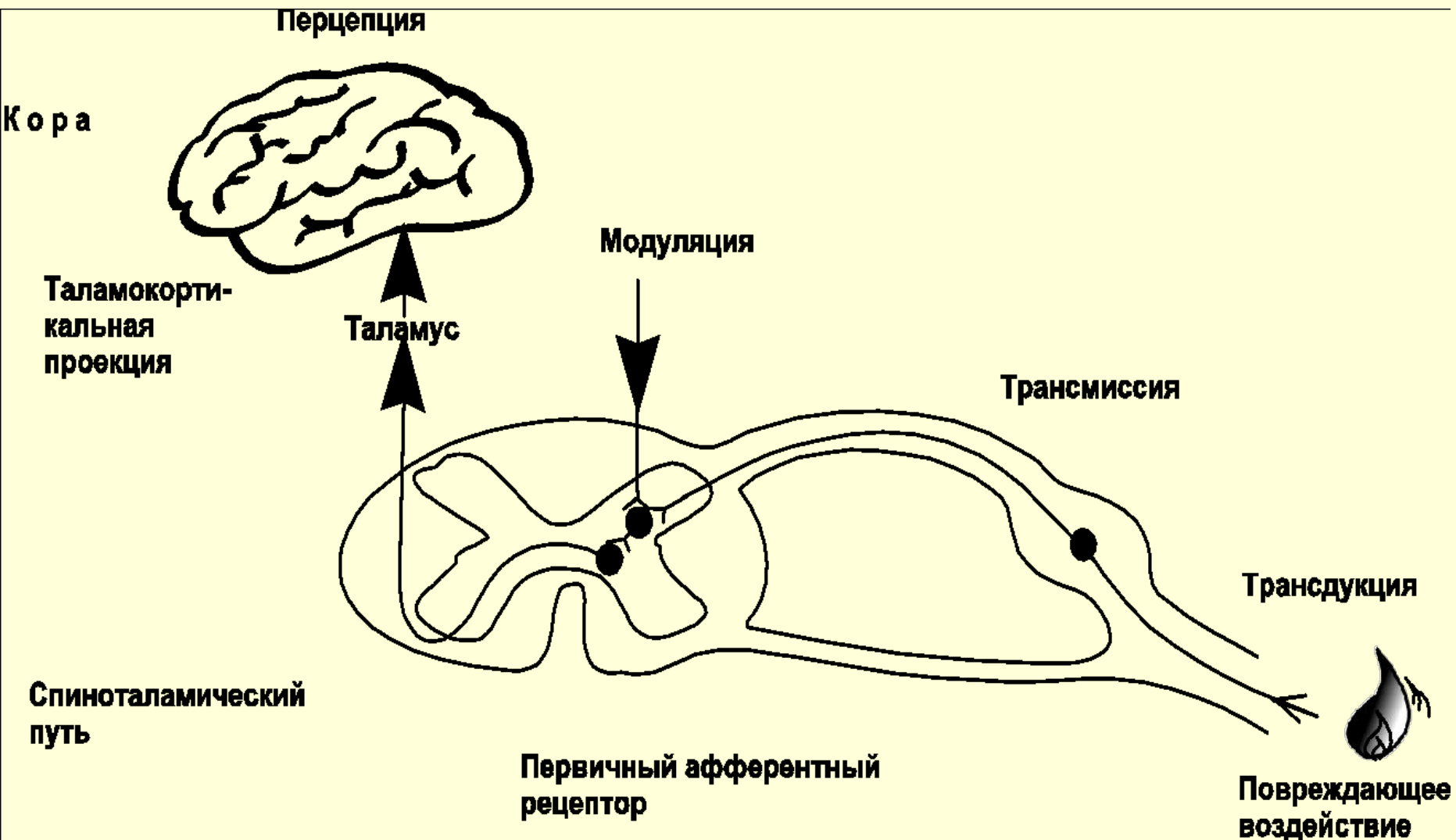
# Влияние болевого синдрома на органы и системы

Система	Эффект
Сердечно-сосудистая	Тахикардия, гипертензия, аритмии, острая ишемия миокарда
Дыхательная	Снижение дыхательного объема и жизненной емкости легких, нарушения дренажа мокроты, ателектазы, пневмония, гипоксемия (снижение ФОЕ)
Желудочно-кишечный тракт	Парез кишечника, транслокация бактериальной флоры
Свертывание крови	Гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии
ЦНС	Эмоционально-мотивационный фактор: формирование хронического болевого синдрома, бессонница, тревога, аффективные расстройства

## Характеристика нейропатической и ноцицептивной боли

<p><b>Ноцицептивная боль</b> - простая неосложненная, характерна для развития острого болевого синдрома</p>		<p><b>Нейропатическая боль</b> – патологическая, характерна для развития хронической боли</p>	
<p>связана с:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- раздражением периферических нервных окончаний при наличии очага повреждения или патологического процесса в тканях или органах,</li> <li>- повреждением клеточных мембран и выделением периферических медиаторов боли и воспаления (главные из них - простагландины и кининоподобные пептиды),</li> <li>- обычно реагирующая на НСПВП и / или опиаты.</li> </ul>		<p>связана с <b>аномальной обработкой сенсорной информации</b> от периферической или центральной нервной системы.</p> <p>лечение обычно включает в себя адъювантную терапию.</p>	
<p><b>Соматические боли</b> Возникает из костей, суставов, мышц, кожи или соединительной ткани. Как правило, пульсирующая и хорошо локализованная.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- глубокая</li> <li>- поверхностная</li> </ul>	<p><b>Висцеральная боль</b> Возникает из внутренних органов, таких как желудочно-кишечный тракт и поджелудочная железа. плохо локализованная боль, диффузная, распространяющаяся в поверхностные структуры, может сопровождаться тошнотой и рвотой, боль «тягостного характера».</p>	<p><b>Централизованно генерируемая боль</b> Деафферентация: Повреждение периферической или центральной нервной системы: <b>фантомные боли</b> (поражение нервного ствола), жгучие боли ниже уровня повреждения спинного мозга. <b>Боль, поддерживаемая симпатической нервной системой:</b> болевой синдром, связанный с рефлексом симпатической дистрофии (комплексный региональный болевой синдром)</p>	<p><b>Периферически генерируемая боль</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- болезненные полинейропатии: диабетическая, алкогольная нейропатия, синдром Гийена-Барре.</li> <li>- болезненные мононейропатии: компрессия, ущемление нервных корешков, невралгии тройничного нерва.</li> </ul>

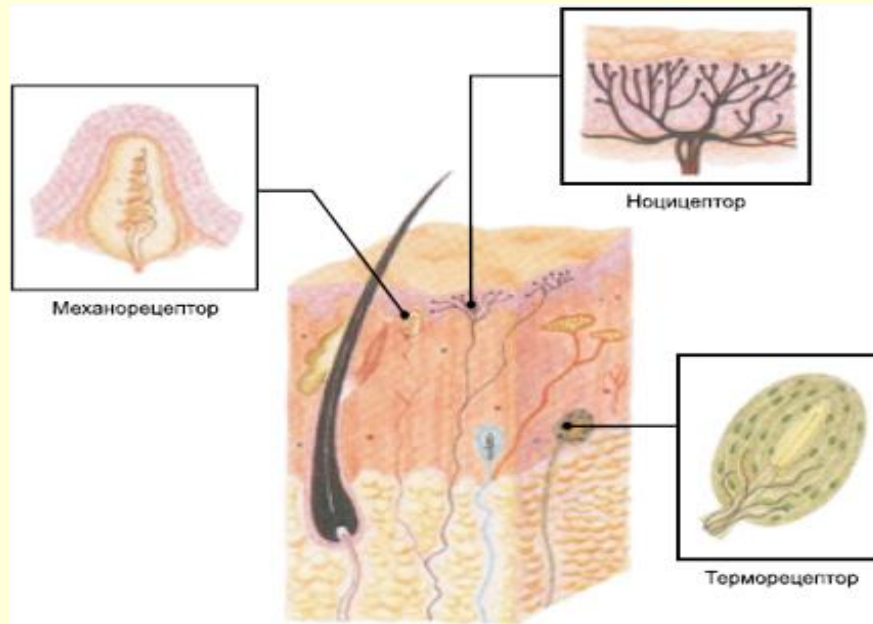
# схема механизма ноцицептивных реакций (по N. Katz, F.M. Ferrante)



Трансдукция - процесс, при котором повреждающее воздействие **трансформируется в виде электрической активности** в свободных неинкапсулированных нервных окончаниях (ноцицепторах)

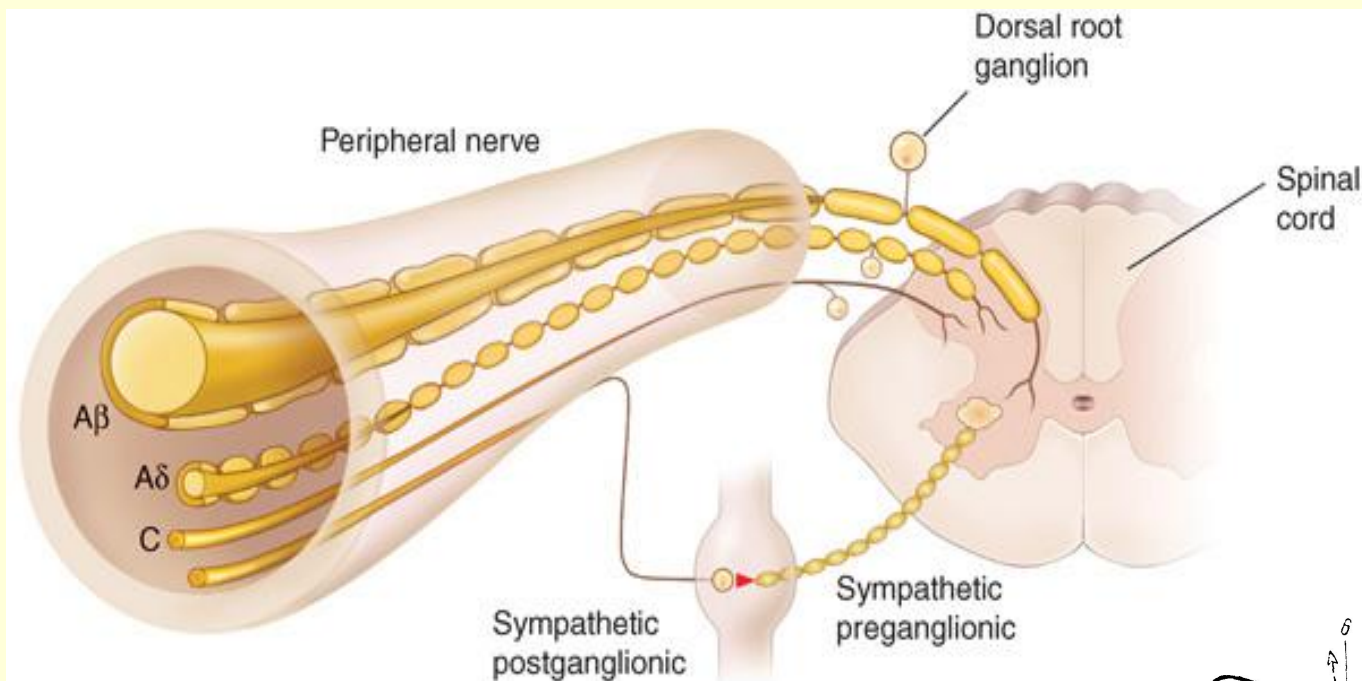
Характеристика аллогенных химических веществ, взаимодействующих с ноцицепторами		
Место выделения	Название	Взаимодействие
<b>Тканевые</b> (выделяются при повреждении клеток)	серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландины, ионы K <sup>+</sup> и H <sup>+</sup> , АТФ, лейкотриены, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, эндотелин	активируют концевые разветвления <b>немиелинизированных</b> волокон (С-волокна) и вызывают импульсную активность в высокопороговых кожных, висцеральных и мышечных афферентах)  Простагландины (E2) усиливают эффект ноцицептивного воздействия (сами не вызывая боли), сенсibiliзируют ноцицепторы к аллогенам.
<b>Плазменные</b>	брадикинин, каллидин	Аδ-, С-волокна
<b>Нейрогенные</b> (выделяющиеся из нервных окончаний)	субстанция Р, глутамат	Содержатся в сенсорных нейронах спинномозговых ганглиев, синаптический передатчик в нейронах заднего рога спинного мозга

# Ноцицепторы



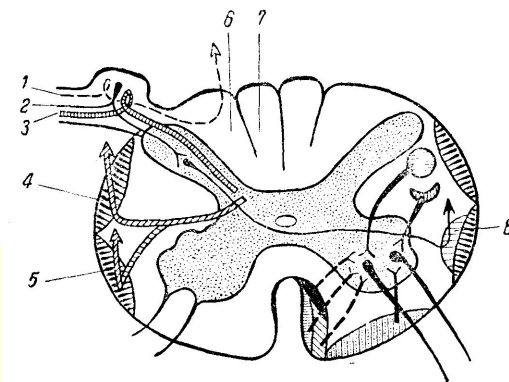
Типы рецепторов	Стимул	Типы волокон	Скорость передачи (м/с)
Механический	Механический и термический	Аδ - волокна	2-30 м/с (слабо миелинизированные)
Механо-термический	Механический и термический	Аδ - волокна	2 - 30 м/с (немиелинизированные)
Полимодальный	Механический, термический и химический	С-волокна	0,2-2 м/с (немиелинизированные)

# Компоненты типичного кожного нерва



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



## Две основные составляющие кожного нерва:

1. Первичные афференты с клеточными телами в задних спинномозговых корешках :  
(Миелинизированные (Aβ), слабо миелинизированные малого диаметра Aδ, немиелинизированные C – волокна)
2. Постганглионарные немиелинизированные симпатические волокна с клеточными телами в вегетативных узлах



# Патофизиологические механизмы формирования острого и хронического болевого синдрома

Патофизиологической основой формирования болевого синдрома является развитие феномена **периферической и центральной сенситизации**, сопровождающиеся **первичной и вторичной гипералгезией**.

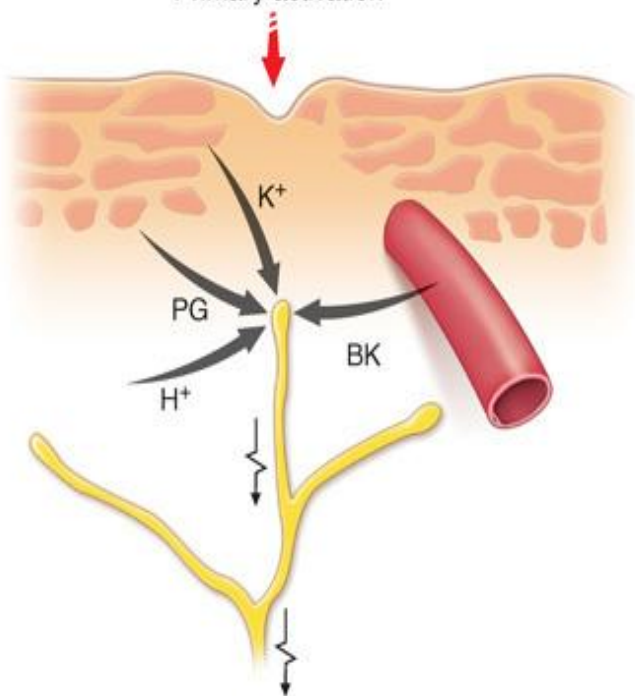
# Периферическая сенситизация

- механическое, химическое, термическое повреждающее воздействие;
- высвобождение PGE<sub>2</sub> и других БАВ;
- снижение порога возбуждения;
- ↑ резкое возрастание ответа ноцицепторов на повреждающие стимулы;
- затрагивает только область поврежденной ткани, сопровождающееся гипералгией и гиперестезией

# Периферическая сенситизация

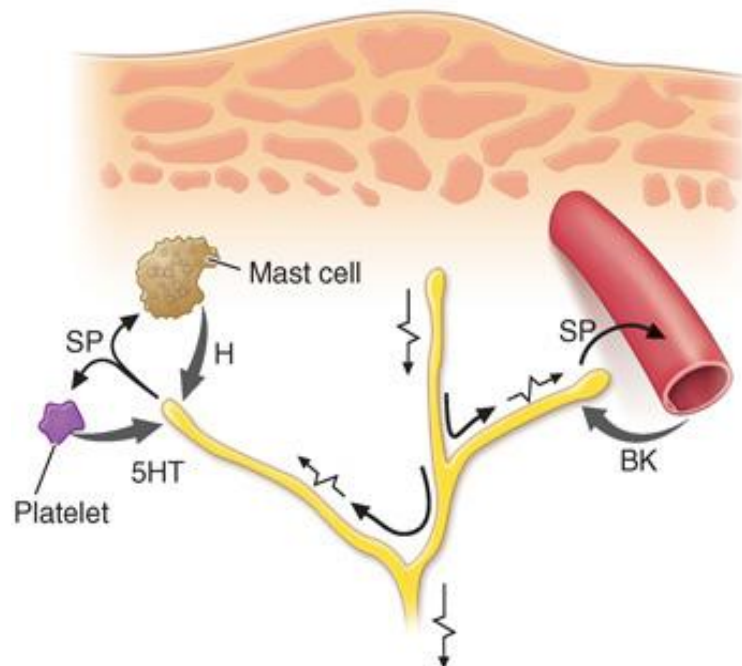
A

Primary activation



B

Secondary activation



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com

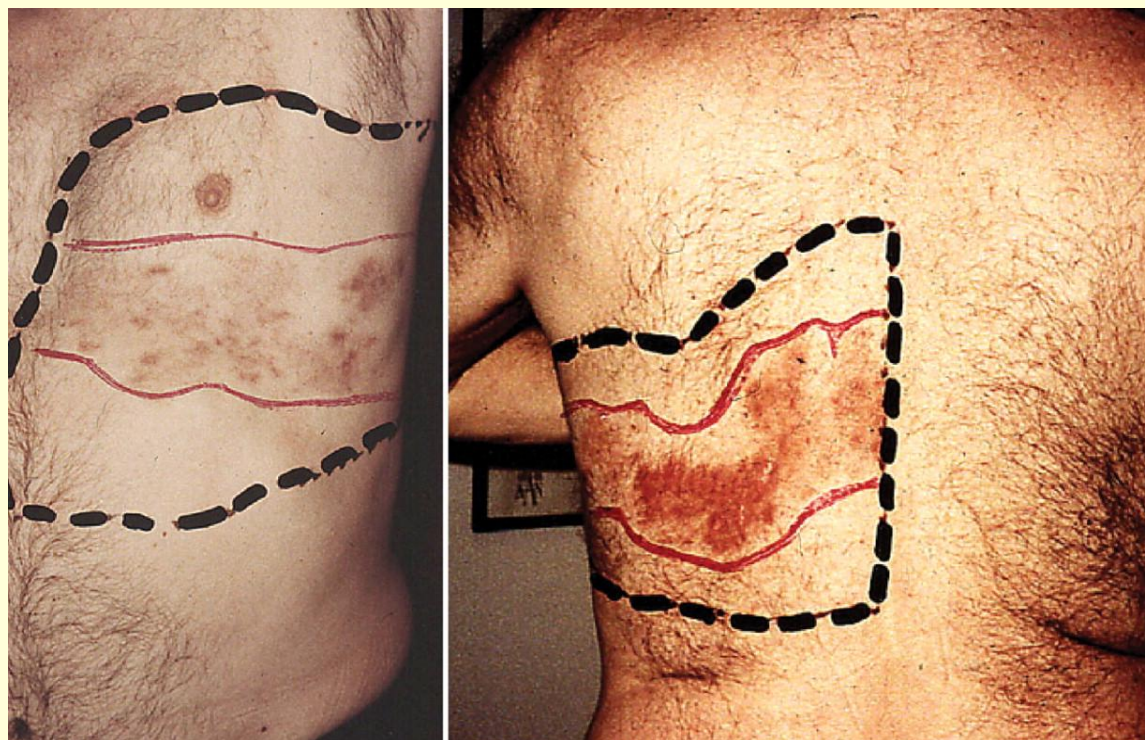
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# Центральная сенситизация

- Изменение возбуждения **нейронов задних рогов спинного мозга**
- Результат **длительного ноцицептивного воздействия**
- Извращенное восприятие **неноцицептивных механических стимулов**, нанесенных за пределами очага повреждения, воспринимаемых как **ноцицептивные**
- Связывают с развитием **аллодинии**, характеризующейся развитием **болезненных ощущений на неповреждающие механические воздействия** в виде легкого давления, прикосновения, поглаживания за пределами зоны повреждения
- Лежит в основе формирования **хронического болевого синдрома**, трудно поддающегося купированию традиционными **анальгетиками**

Аллодиния – увеличение размера зоны болевой чувствительности за пределами места повреждения в ответ на неповреждающие стимулы



Мужчина с постгерпетической невралгией в прекции Th5 – Th6 дерматомов. Красная линия ограничивает зону потери сенсорной чувствительности, черная пунктирная – ограничивает зону аллодинии (место где болевые ощущения возникают от прикосновения). Расширение аллодинии выше и ниже места пораженных дерматомов является проявлением центральной сенситизации

# Аллодиния

- болезненные ощущения на неповреждающие стимулы
- следствие активации NMDA-рецепторов в ЦНС
- В формировании аллодинии играют роль неноцицептивные A $\beta$  волокна, которые при вторичной гипералгезии в ответ на механическое воздействие продуцируют импульсы, воспринимаемые как боль



Механизм формирования центральной сенситизации и вторичной гипералгезии (феномен wind up)

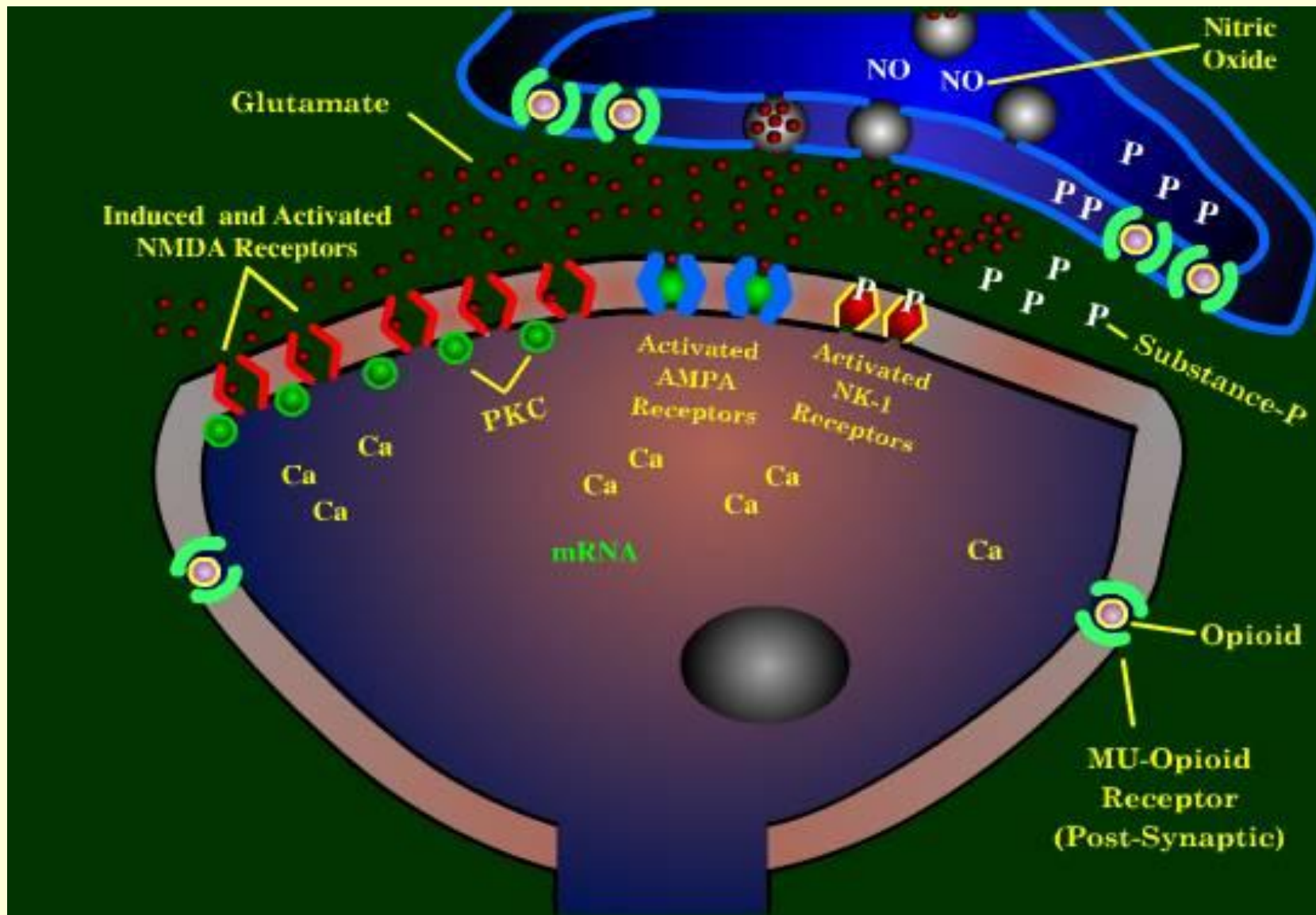
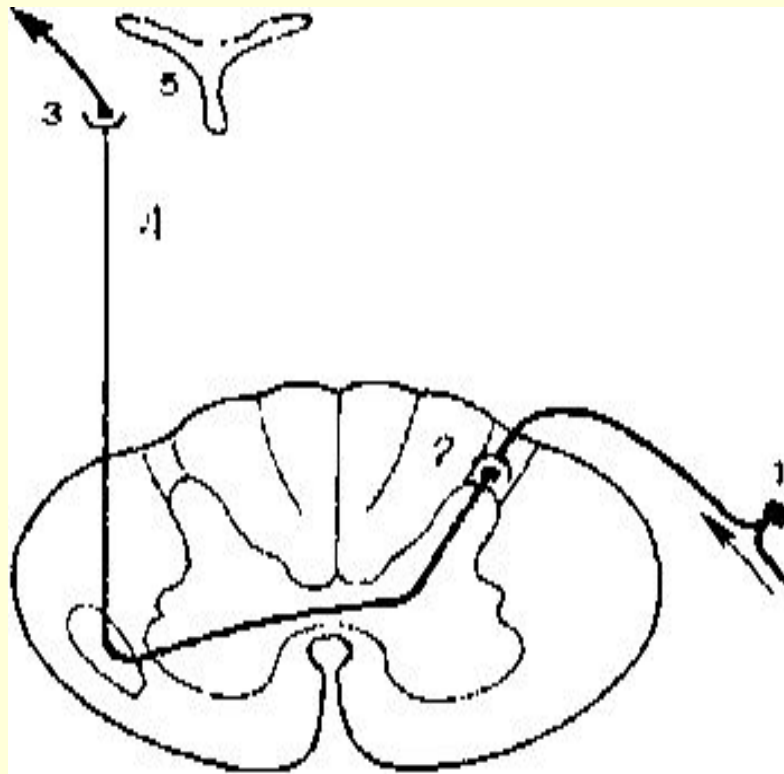


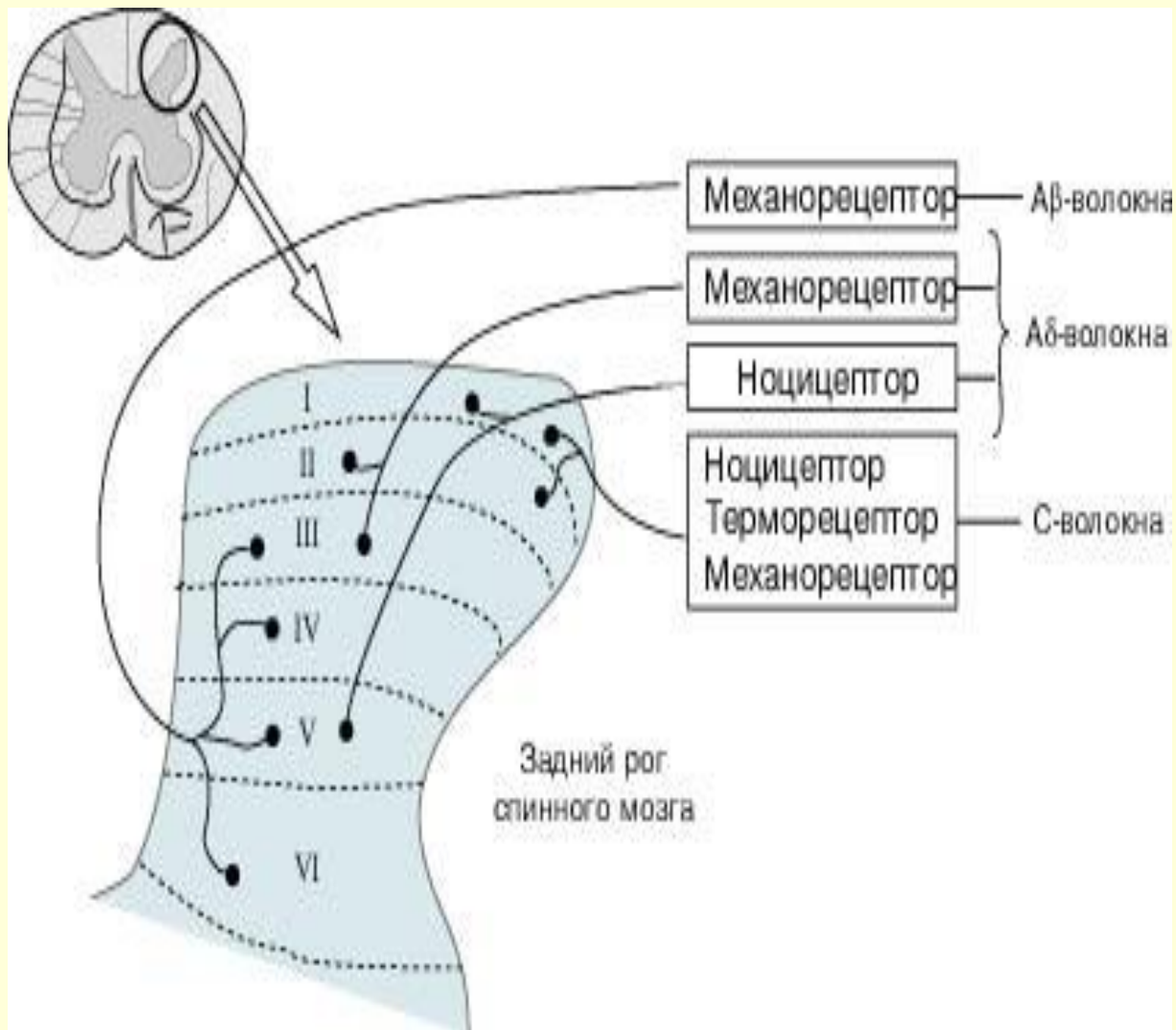
Схема хода волокон поверхностной чувствительности (боль, температура, частично тактильные ощущения (по М. М. Одинаку):



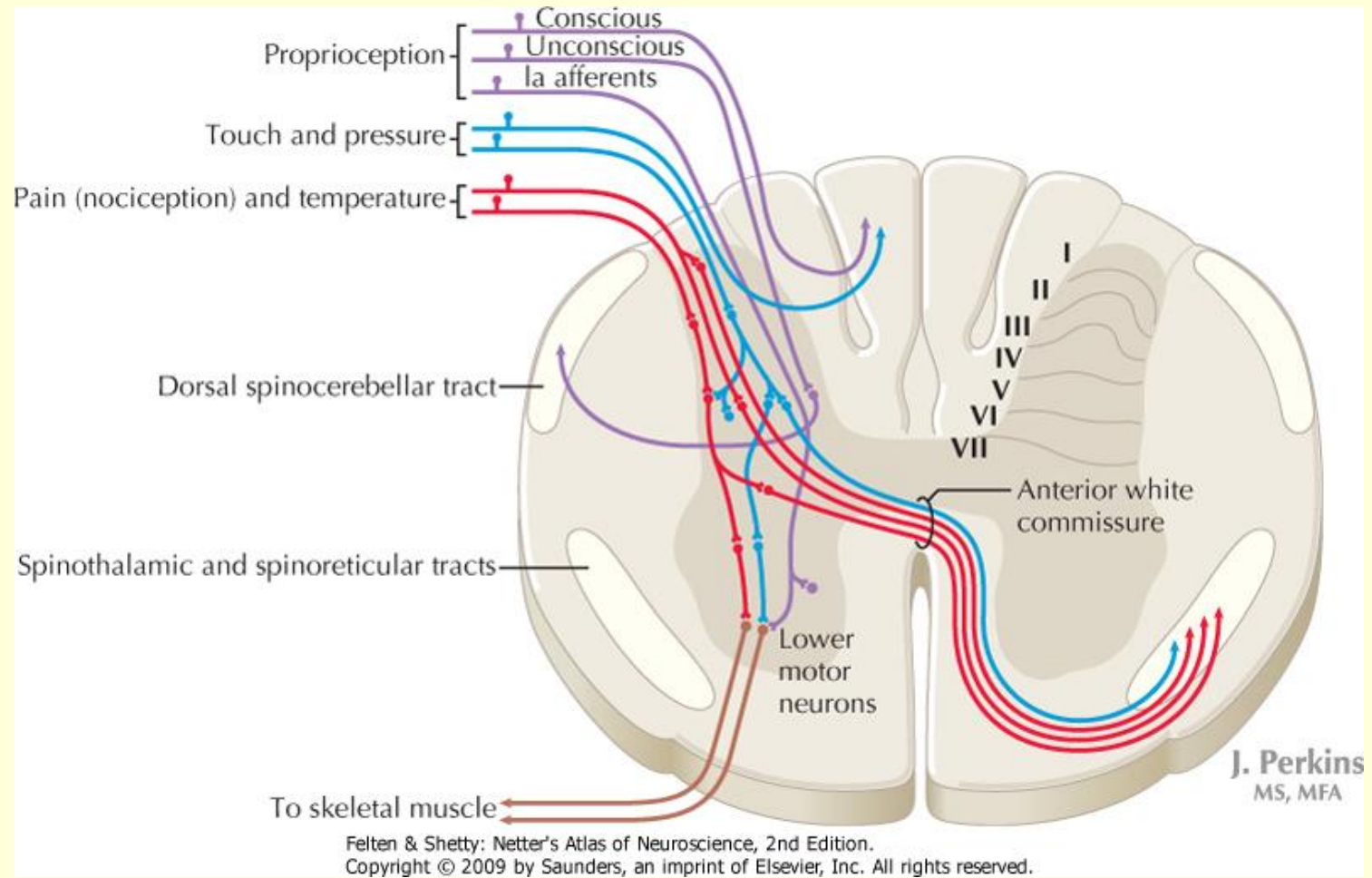
1 - первый нейрон; 2 - второй нейрон; 3 - третий нейрон; 4 - латеральный спинно-таламический путь; 5 - таламус.



# Локализация чувствительных волокон заднем роге спинного мозга

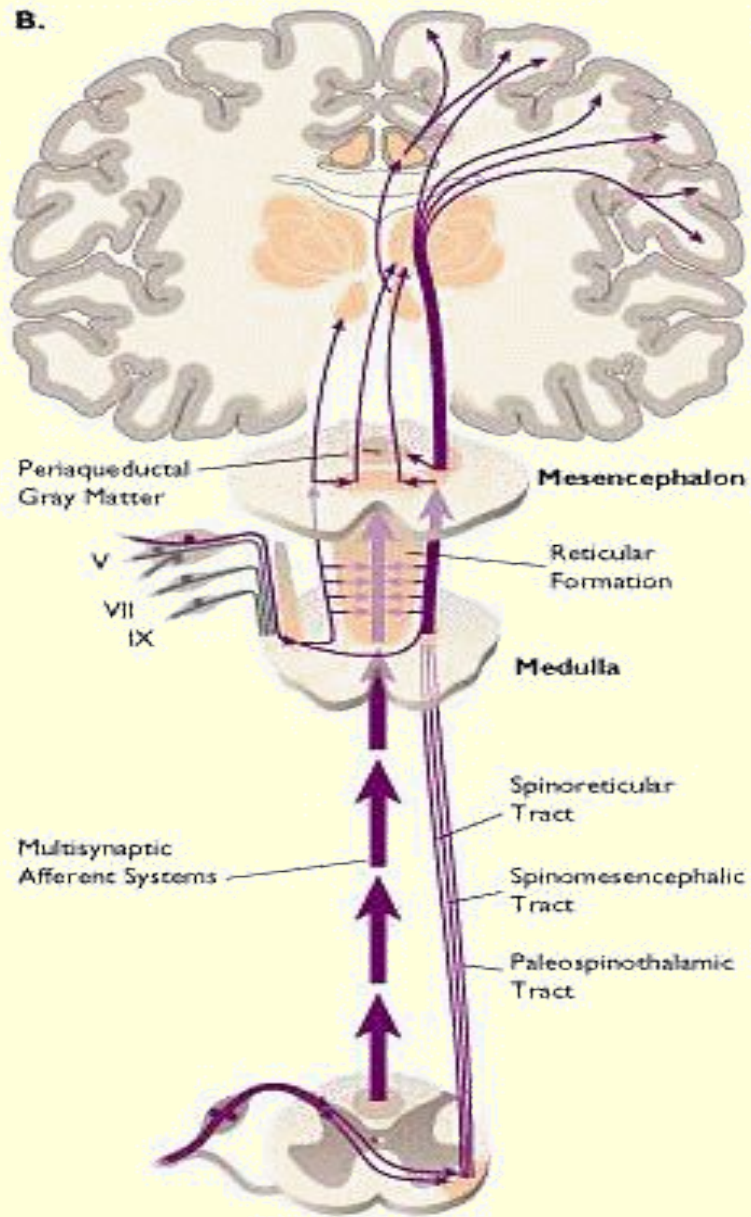
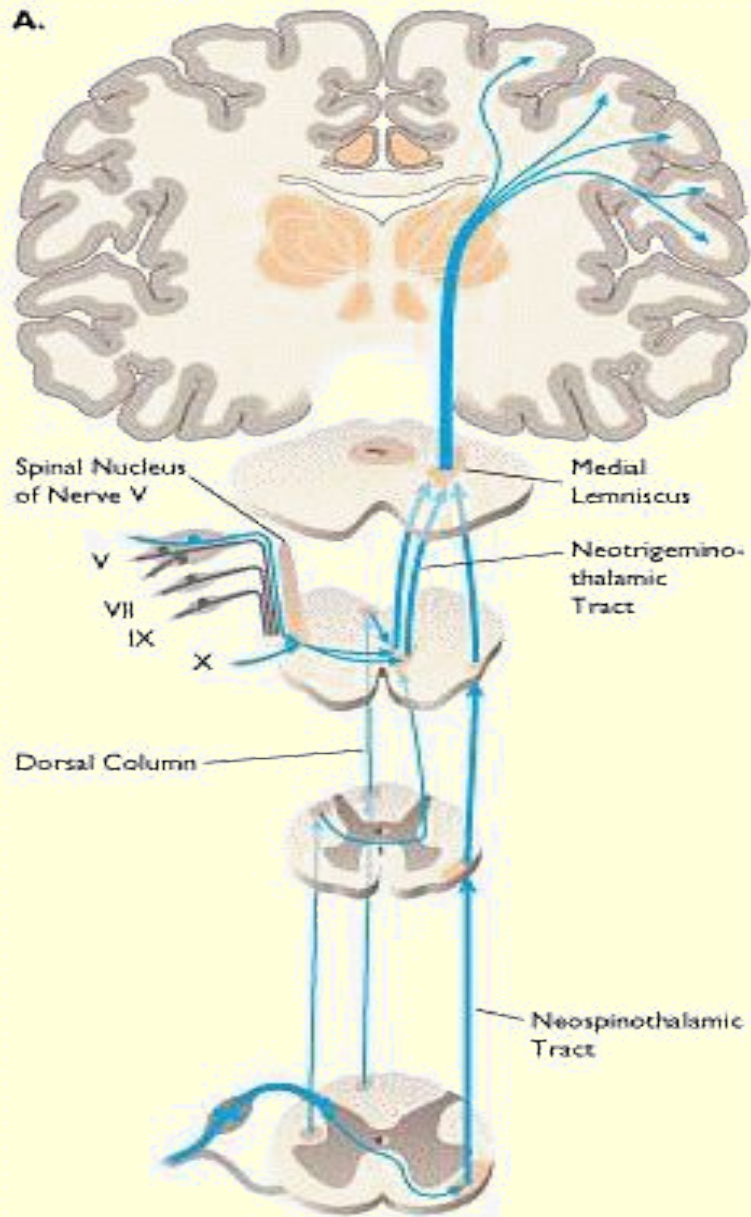


Трансмиссия - **проведение возникших импульсов** по системе чувствительных нервных волокон и путей в ЦНС  
Начало спиноталамического тракта



Ноцицептивные пути , формирующие спиноталамический тракт, выделены **красным цветом**

# Лемнисковая и экстралемнисковая системы



# Характеристика лемнисковой и экстралемнисковой системы

## Лемнисковая

1. Латеральный спинно-таламический тракт - специфический, проводящий точную и быструю информацию о локализации и интенсивности болевого и температурного раздражения, различает и локализует его.
2. точная дискриминация интенсивности раздражения

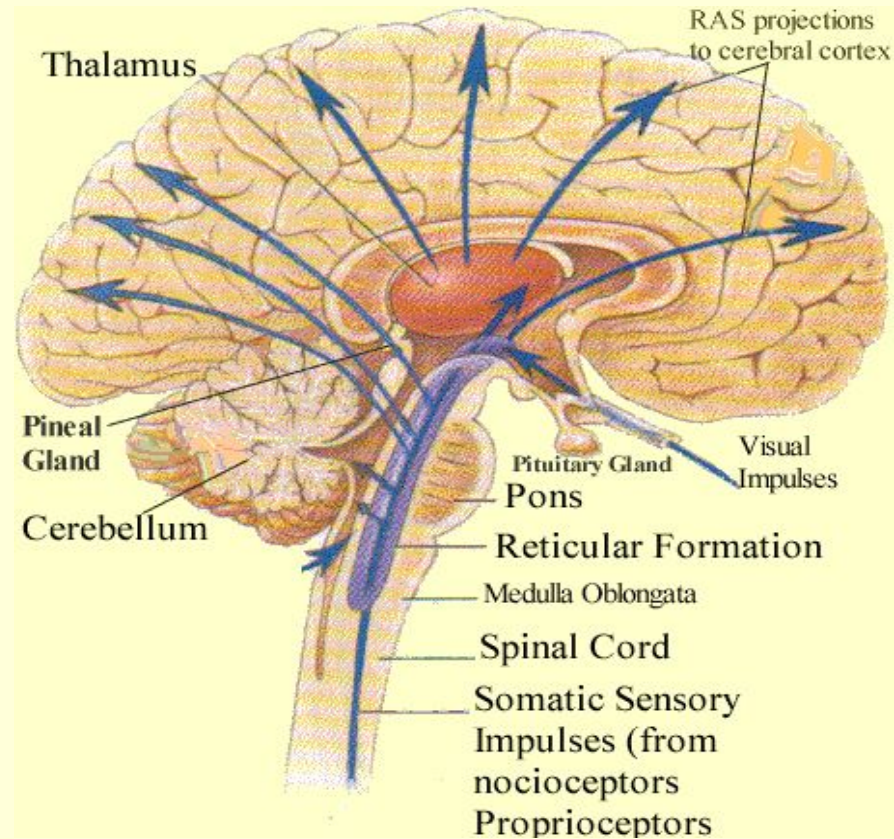
Интерпретация (перцептуальный компонент) боли и термического сигнала происходит в ассоциативных областях коры с учетом информации, поступающей по трактам "медленной" боли и температурной чувствительности (экстралемнисковая система). Таким образом специфическая и неспецифическая соматосенсорные системы и их проводящие пути **взаимодействуют**, то есть функционируют согласованно.

## Экстралемнисковая

1. Проводит неспецифические виды чувствительности: медленную, диффузную боль; неспецифическую температурную чувствительность с низкой способностью к оценке интенсивности раздражения; грубое прикосновение и давление с очень приблизительной локализацией раздражения на поверхности кожи и низкой способностью к дискриминации его интенсивности и локализации;
2. Большие высокопороговые рецепторные поля, низкая скорость проведения (преимущественно С-волокна)
3. Конечная проекция в коре головного мозга билатеральная, распределенная диффузно по всей поверхности коры

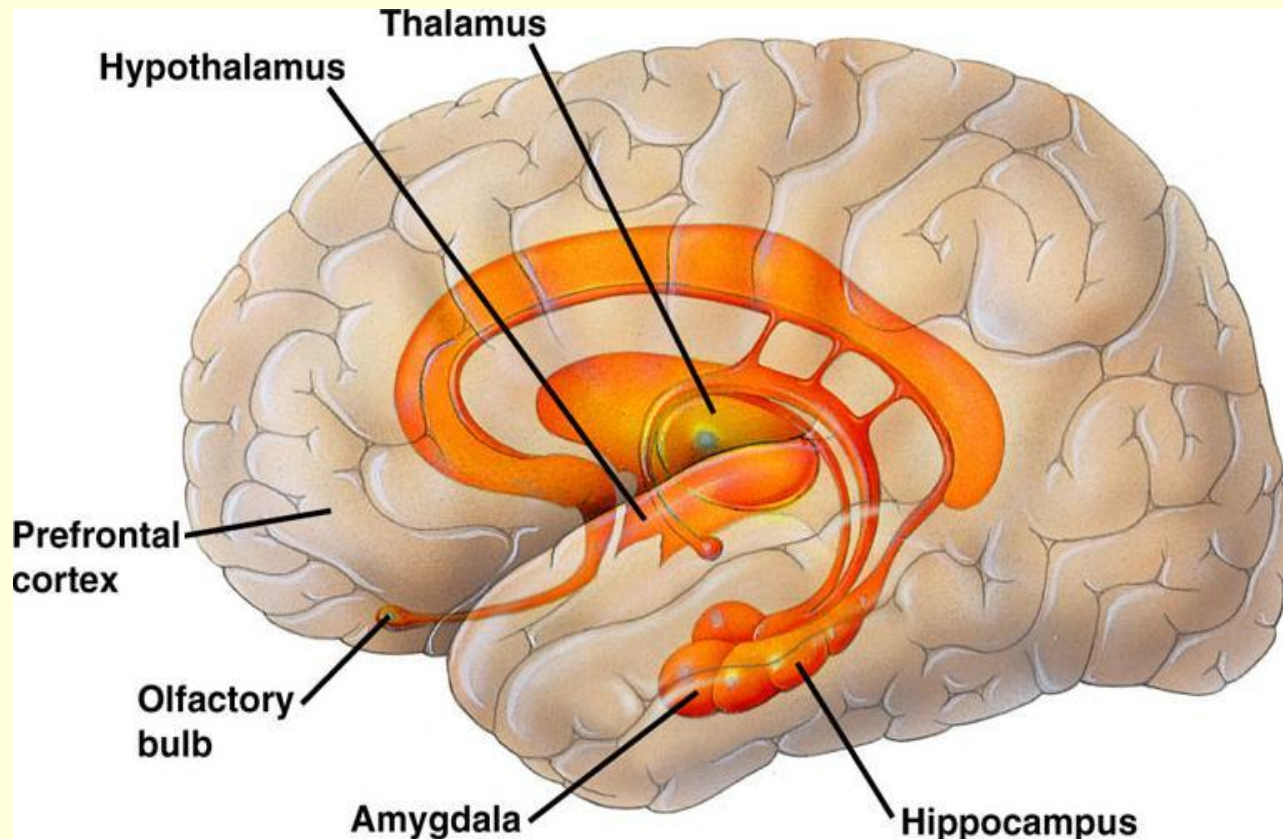


Отделы ЦНС, участвующие в восприятии и интерпретации боли (перцепция)  
Неспецифическая соматосенсорная система – ретикулярная формация



Одной из функций **ретикулярной формации** является придание аффективно-эмоциональной окраски сенсорным стимулам, в том числе болевым сигналам, идущим по неспецифическому передне-латеральному тракту, путем проведения афферентной информации к лимбической системе

## Перцепция - лимбическая система



**Гипоталамус**, участвует в управлении центром вегетативной нервной системы, эмоциональными реакциями и поведением,

**Поясная извилина над мозолистым телом (верхняя оранжевая дуга)**, является частью серого вещества головного мозга, окружающей и непосредственно связанной с внутренней частью лимбической системы (на рис. стрелкой не отмечена), служит **проводником** сообщений и от внутренней лимбической системы

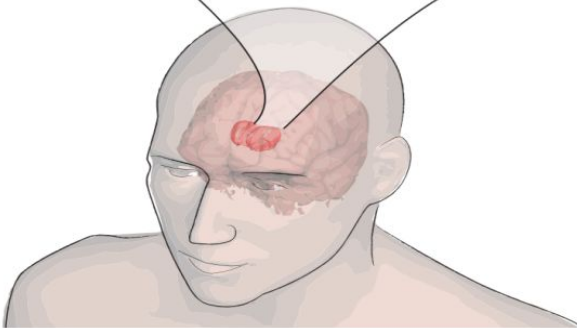
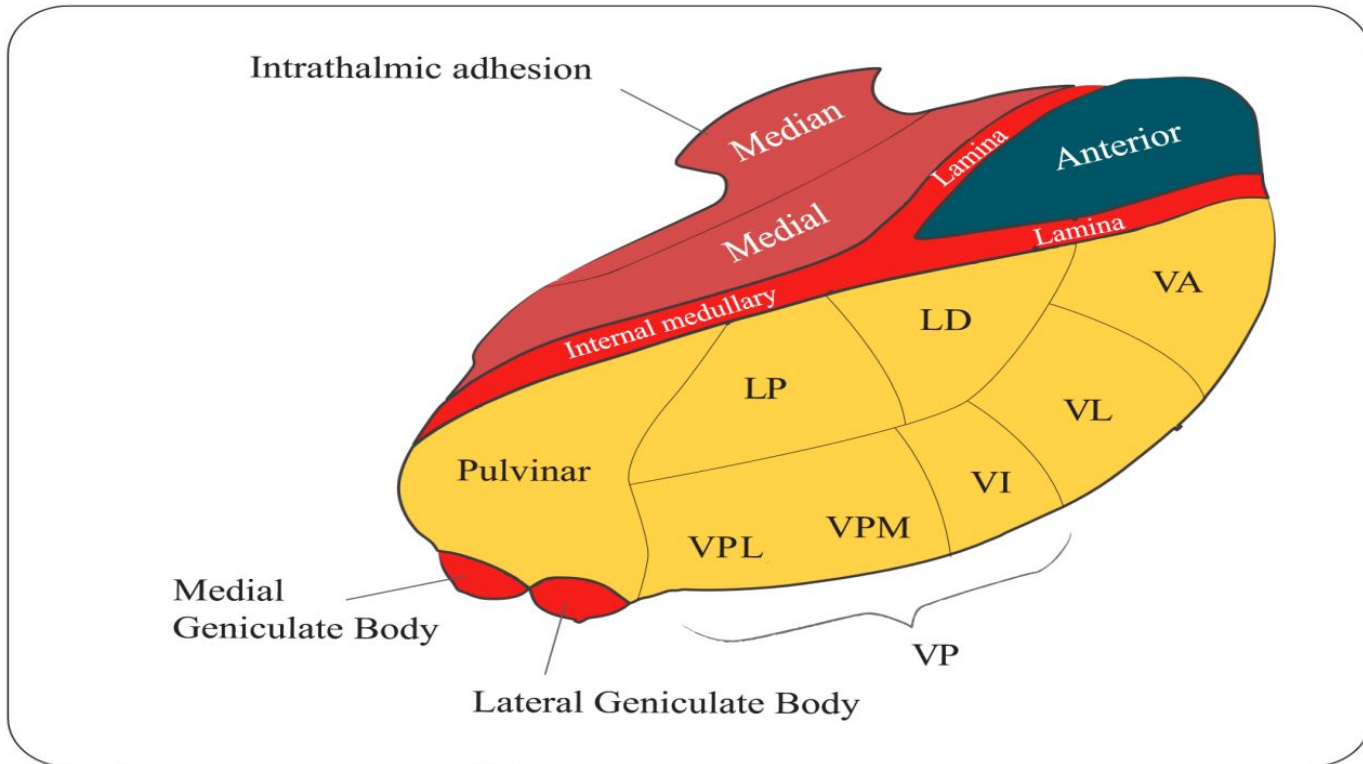
**Миндалина** ответственна за влияние эмоционального состояния на сенсорные входы

**Гиппокамп** является очень важным при переходе информации от краткосрочной к долгосрочной памяти

**Фронтальная кора**- связывают с формированием мотивации избавления от болевых ощущений.

**Базальные ганглии (под поясной извилиной- не указаны)** - комплекс нервных связей с корой головного мозга. играют важную роль в планировании и координации движений. Основной эффект - подавление нежелательной мышечной активности подавление неконтролируемых движений на боль.

# Таламус



## Legend

■ Anterior nuclei

■ Medial nuclei

■ Lateral nuclei

— LP - Lateral posterior nucleus

— LD - Lateral dorsal nucleus

— VA - Ventral anterior nucleus

— VL - Ventral lateral nucleus

— VP - Ventral posterior nucleus

— VI - Ventral intermediate nucleus

— VPM - Ventral posteromedial

— VPL - Ventral posterolateral

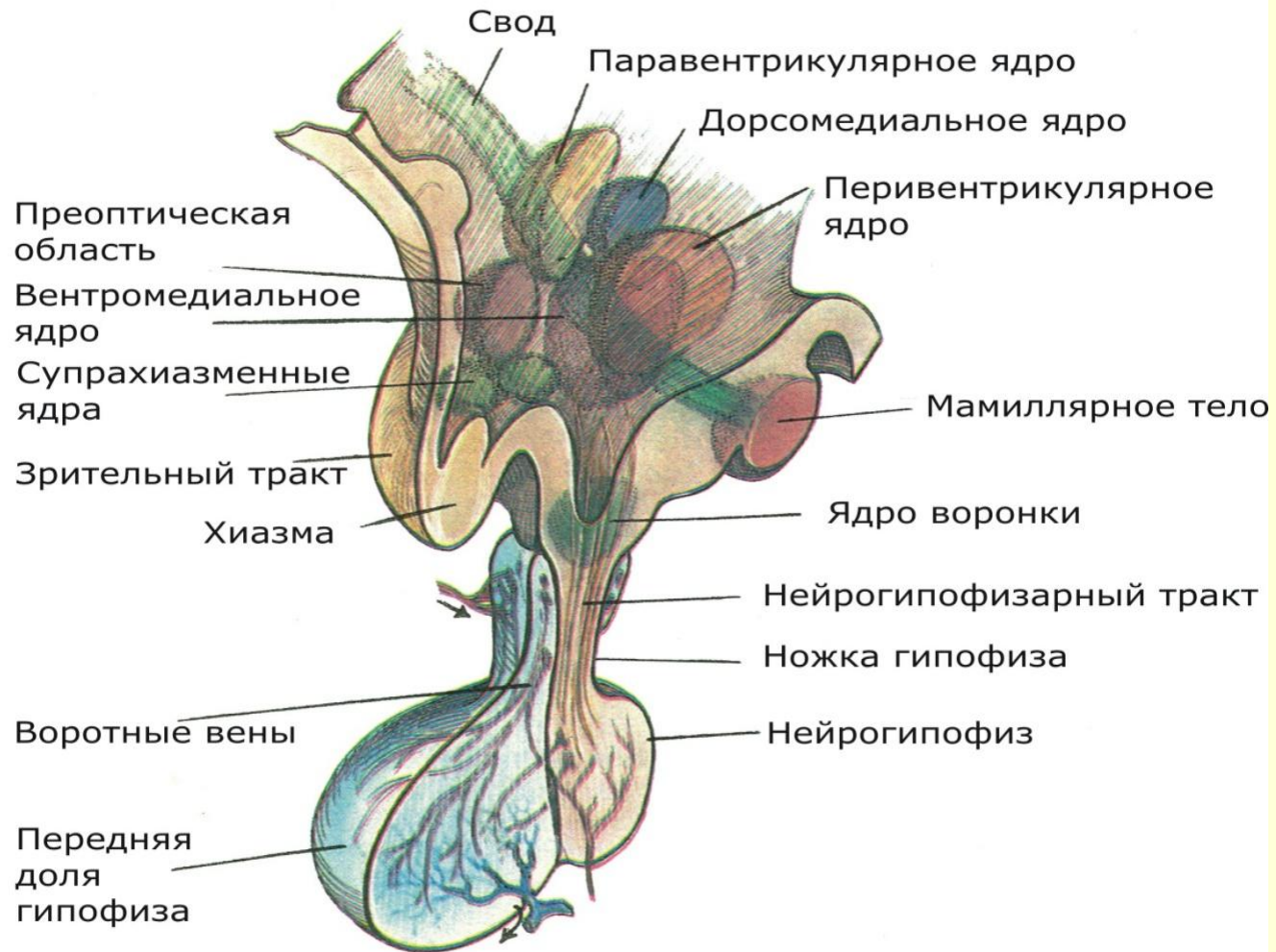
## Перцепция.

Участки коры головного мозга ответственные за восприятие боли





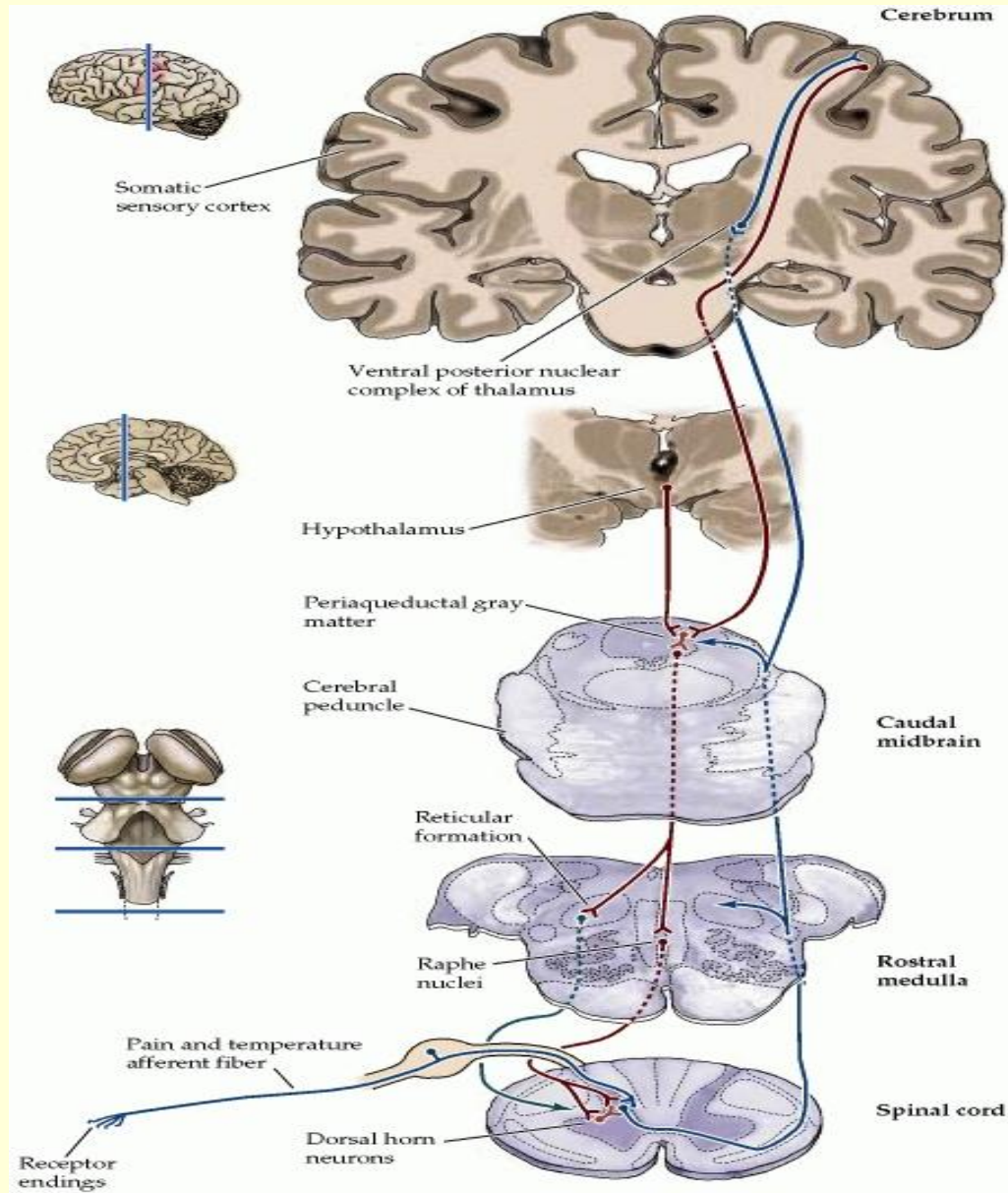
# Гипоталамо-гипофизарная система



## Проявления стрессорного ответа, связанные с ноцицептивной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Гормон	Эффект
АКТГ	Белковый катаболизм
Кортизол, АДГ	Задержка воды, застойная недостаточность кровообращения
Глюкагон	Гипергликемия
Катехоламины (мозговое вещество надпочечников)	Артериальная гипертензия, ишемия миокарда, тахикардия, аритмия, увеличение уровня ангиотензина II, гиперкоагуляция, высокая адгезия тромбоцитов, снижение фибринолиза, белковый катаболизм, снижение уровня тестостерона, активация коагуляционного каскада
Альдостерон (кора надпочечников)	Задержка Na и воды, гипертензия
Кортизол (кора надпочечников)	Липолиз

# Взаимоотношения между ноцицептивной и антиноцицептивной системами (модуляция – торможение ноцицептивного потока)

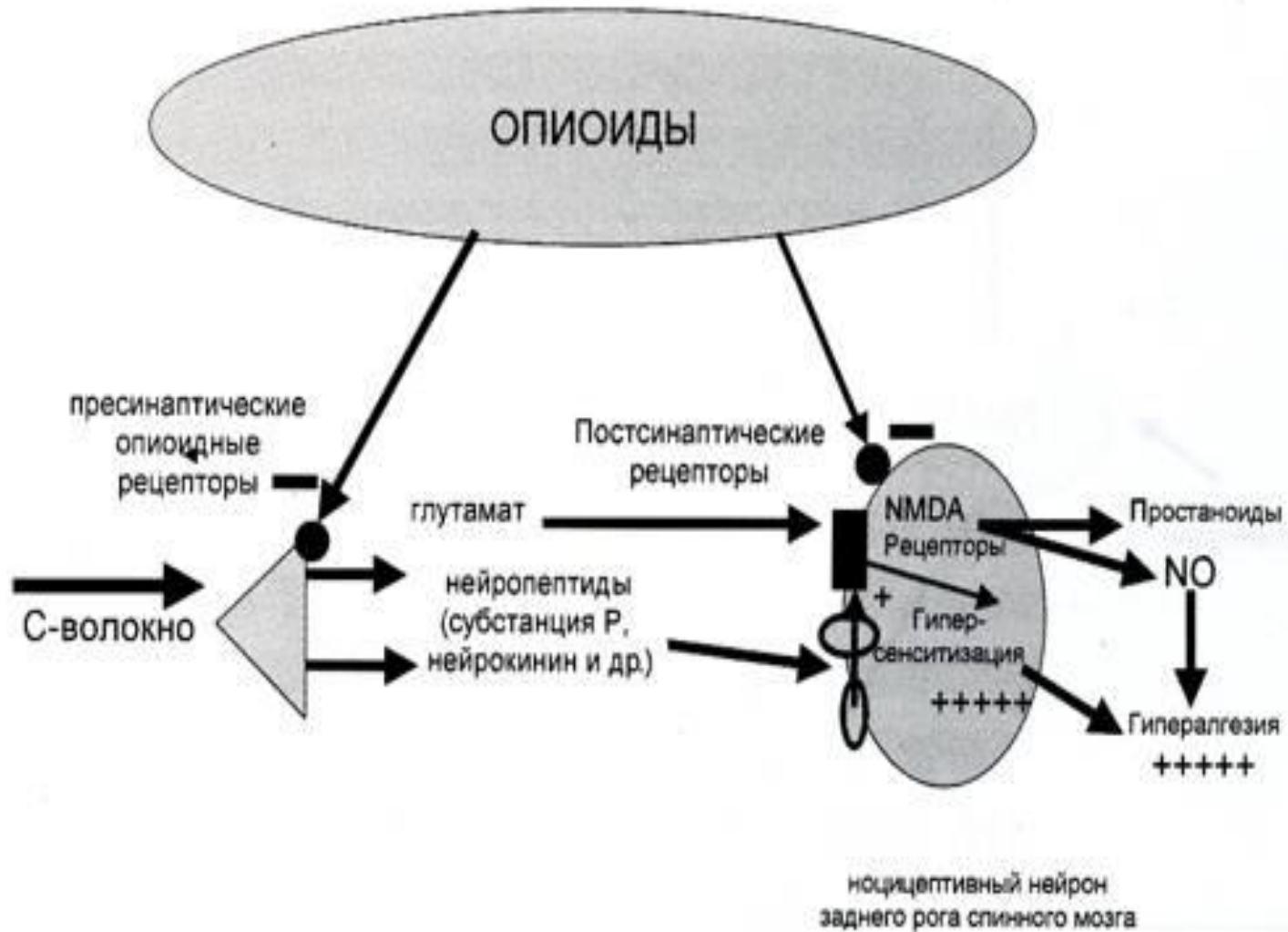


# Эндогенная опиоидная система.

## Эндогенные опиаты, их взаимодействие с различными типами опиоидных рецепторов

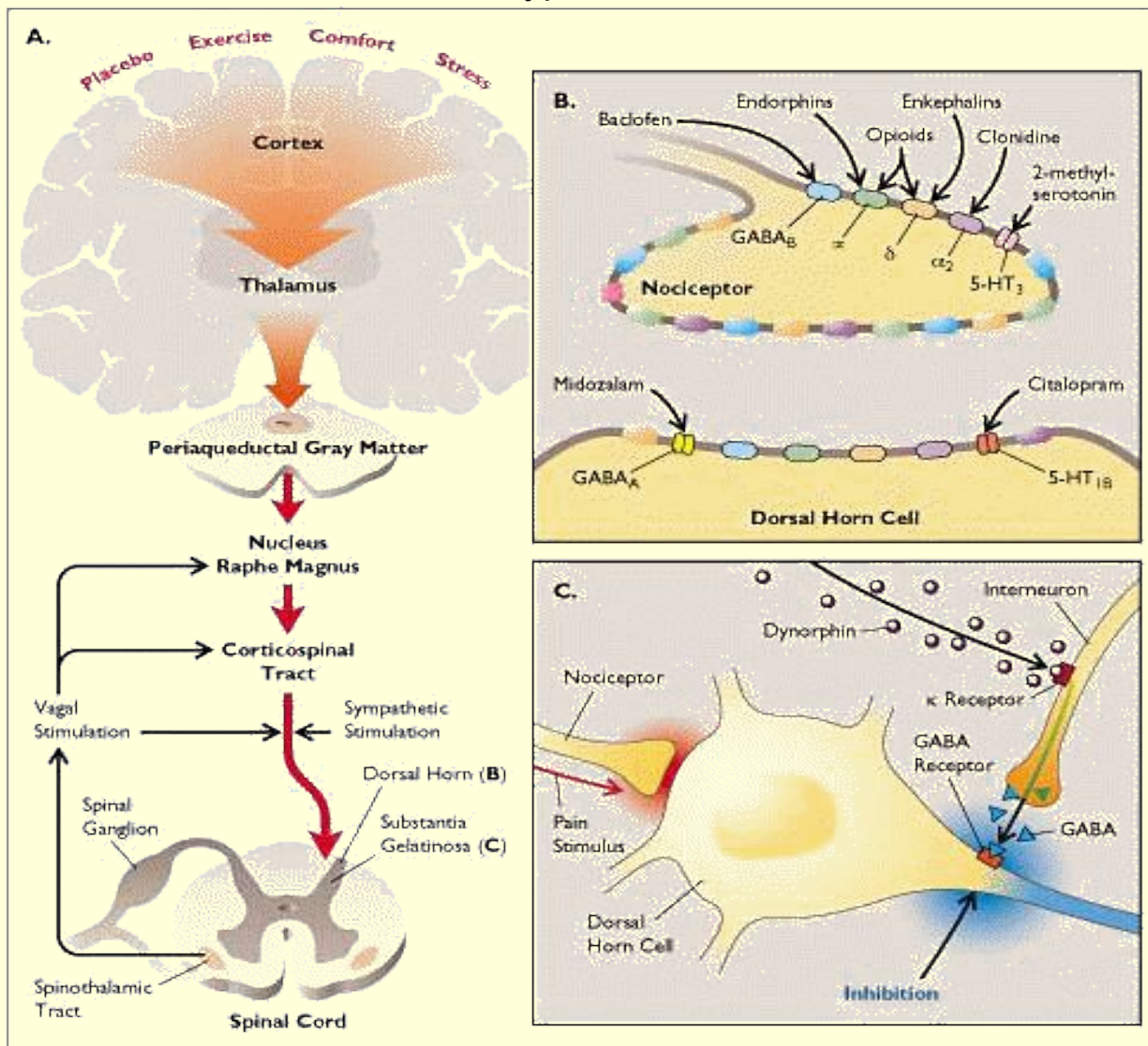
Типы рецепторов	Эндогенные опиаты (натуральные лиганды), локализация	Предполагаемый эффект
$\mu 1$	$\beta$ – эндорфин: эндогенные лиганды $\mu$ и $\delta$ -опиатных рецепторов оказывают пресинаптическое действие	Супраспинальная анальгезия
$\mu 2$	$\beta$ – эндорфин : эндогенные лиганды $\mu$ и $\delta$ -опиатных рецепторов оказывают пресинаптическое действие (таламус, гипоталамус, гипофиз)	Спинальная анальгезия депрессия дыхания, седация, эйфория, миоз, психическая зависимость (сильная), снижение перистальтики
$\delta$	Энкефалин: пре- и постсинаптически ингибируют С и А $\delta$ - волокна в заднем роге спинного мозга (ядра шва)	Спинальная анальгезия - сильная Аффективное поведение (супраспинально) Депрессия дыхания (слабая) Снижение перистальтики (слабое) Пристрастие (слабое)
$\kappa$	Динорфин: цереброспинальная жидкость, (таламус, гипоталамус, околowodопроводное серое вещество)	( $\kappa 1$ – спинальная анальгезия $\kappa 3$ –супраспинальное - седация)
$\epsilon$	$\beta$ – эндорфин	Гормональный эффект (?)

# Механизм действия опиоидов

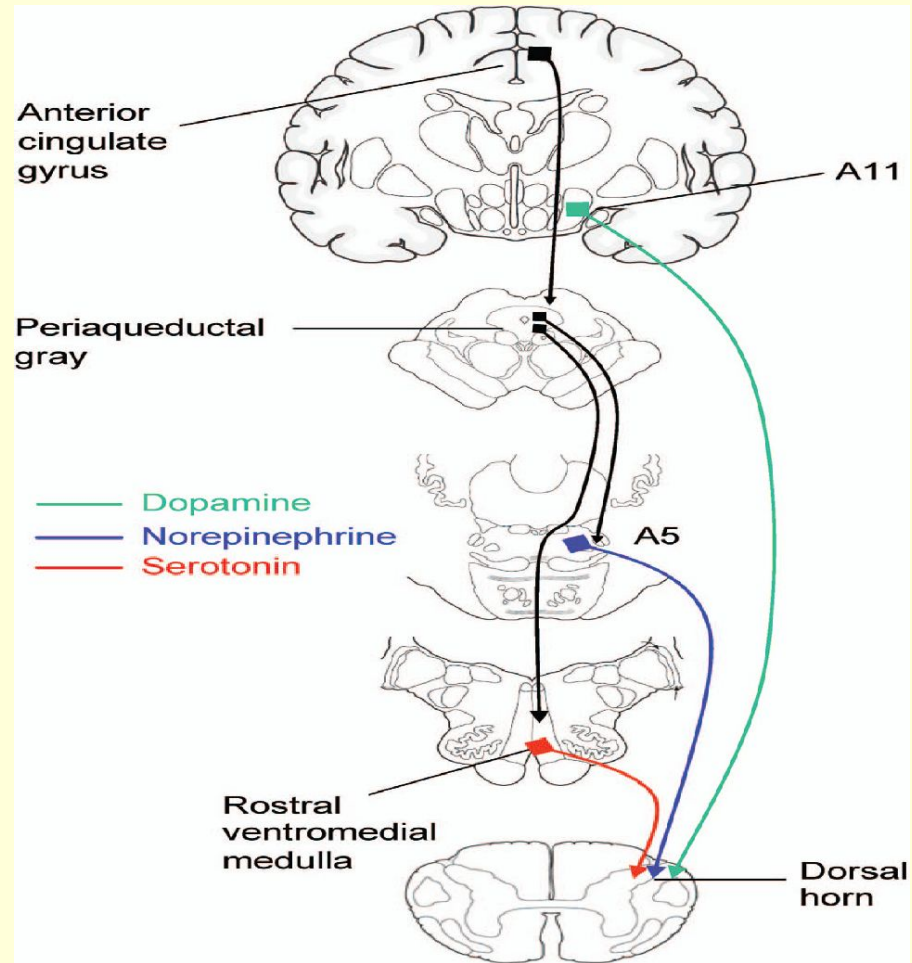




# Взаимоотношения между эндогенными опиоидами на сегментарном уровне

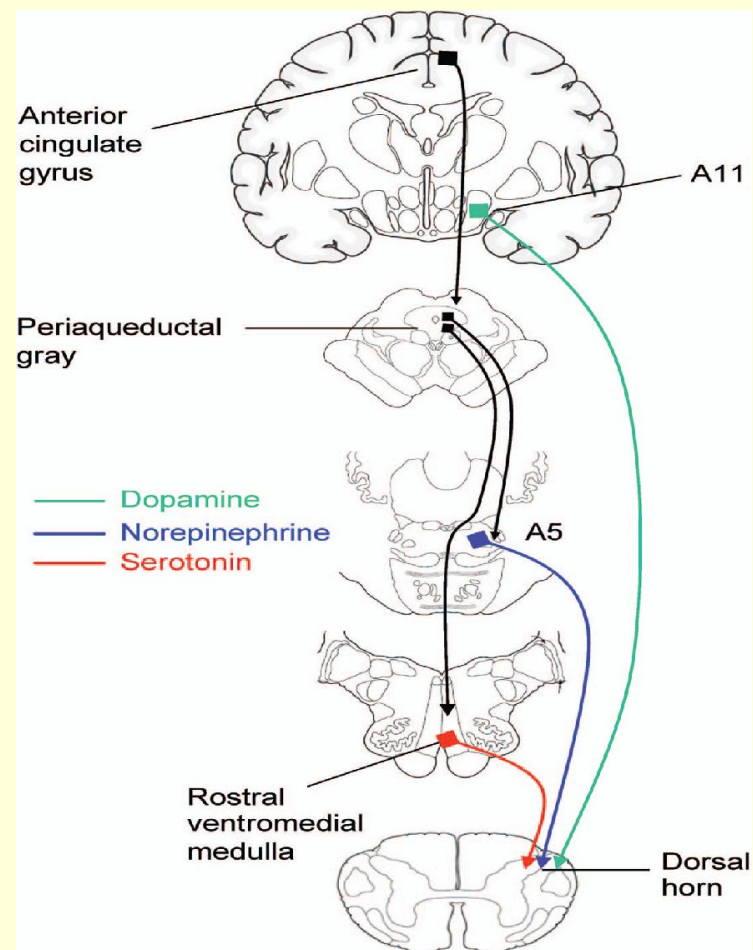
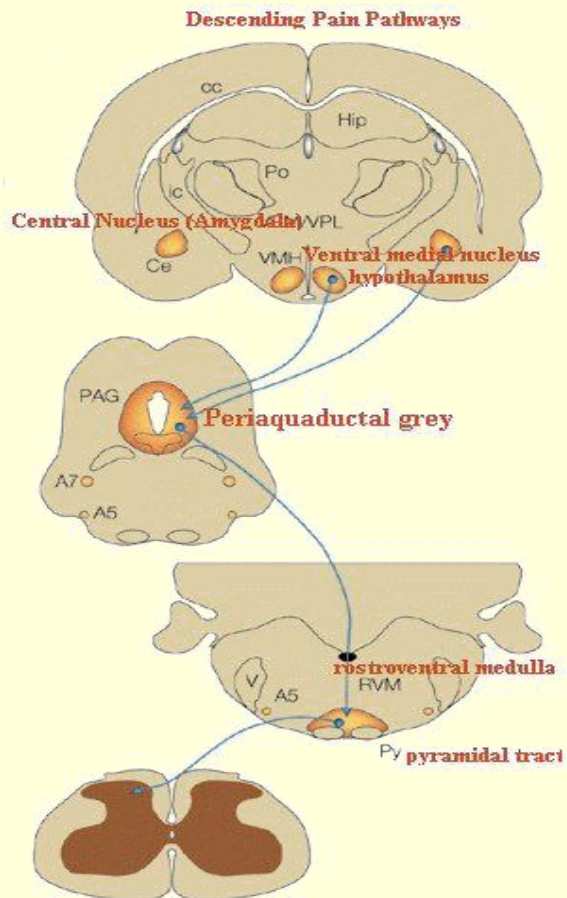


# Моноаминаргическая нисходящая модулирующая система



- **Серотонинергическая система:** передняя поясная извилина - околородопроводное серое вещество (каудальный отдел среднего мозга) - locus coeruleus покрывки моста (A5) - гигантклеточные ядра шва продолговатого мозга к задним рогам спинного мозга
- **Дофаминергические и адренергические пути:** вентромедиальные ядра гипоталамуса (A11) - locus caeruleus - к задним рогам спинного мозга

# Моноаминергическая нисходящая модулирующая система



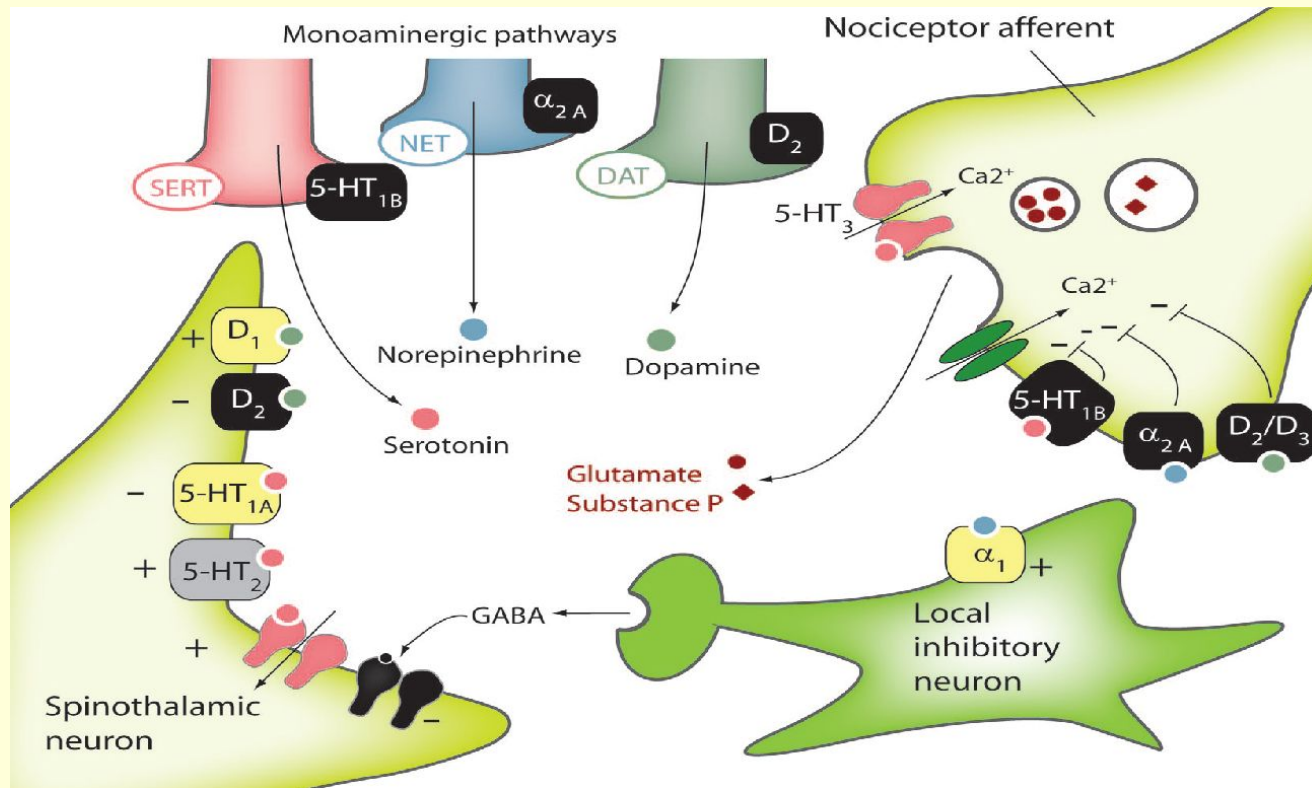
Слева на рисунке A7 – locus coeruleus – голубоватое пятно – адренергические ядра (в том числе A5) (справа - синие пути)

Слева на рисунке VMH – дофаминергические перивентрикулярные ядра (справа зеленые пути, A11)

Слева на рисунке PAG (околотоводопроводное серое вещество), RVM (ростровентральный отдел продолговатого мозга) – серотонинергические ядра (справа – черные пути)



# Моноаминаргическая система

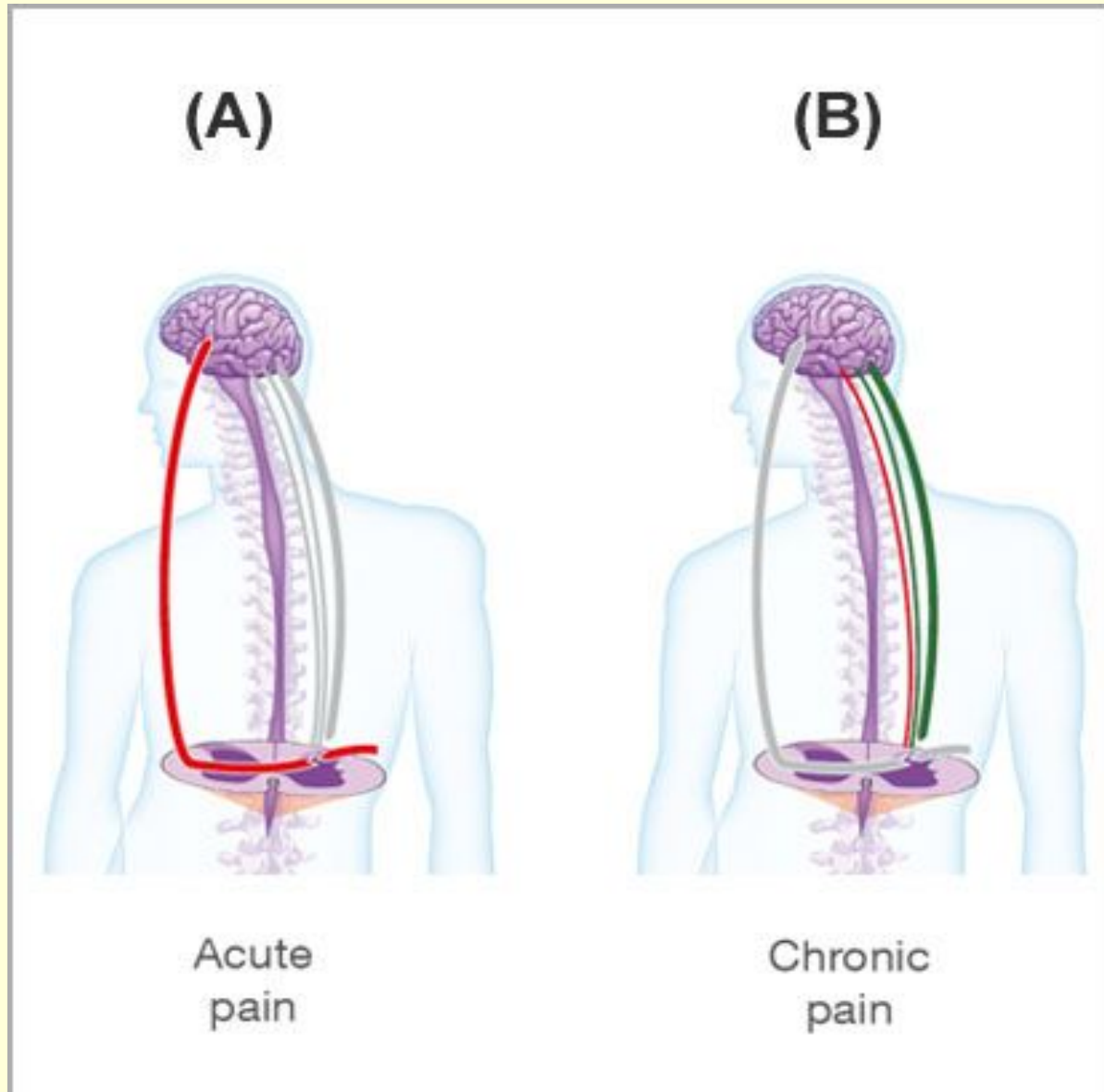


На уровне заднего рога спинного мозга серотонин, норэпинефрин, дофамин оказывают антиноцицептивное действие за счет торможения высвобождения нейротрансмиттеров из первичных афферентных нейронов. Эти эффекты опосредованы пресинаптическим 5-HT<sub>1B</sub>, 2, и D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> тормозными рецепторами. Они же вносят вклад в постсинаптическое ингибирование нейронов спиноталамического тракта. В то же время пре- и постсинаптическое влияние на 5-HT<sub>3</sub> и дофаминовые D<sub>1</sub>-рецепторы могут оказывать проноцицептивный эффект. Интернейроны могут опосредовать модулирующий эффект моноаминов. Например норэпинефрин может оказывать антиноцицептивное действие через возбуждающие постсинаптические альфа1-рецепторы, расположенные на GABA-ергических вставочных нейронах. Обратный захват и контроль высвобождения моноаминов определяет их локальный уровень их влияние на задние рога спинного мозга.. (DAT - дофаминтранспортер NET -норэпинефринтранспортер SERT-серотонинтранспортер)

# Роль опиоидергической и моноаминергической систем в модуляции боли

- При **острой ноцицептивной боли** модуляция в большей степени связана с **опиоидергической системой**
- **Хроническая боль**, связанная с нейропатическим компонентом, ведет к редукции опиоидергического ответа в силу его истощения (опиоидная толерантность). **Модулирующую роль** начинает играть **моноаминергическая система**
- На уровне заднего рога спинного мозга **серотонин, норэпинефрин, дофамин** оказывают антиноцицептивное действие за счет торможения высвобождения нейротрансмиттеров из первичных афферентных нейронов влиянием на пресинаптические 5-HT<sub>1B</sub>, 2, и D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> тормозные рецепторы
- Интернейроны могут опосредовать модулирующий эффект моноаминов. Например **норэпинефрин** может оказывать антиноцицептивное действие через возбуждающие постсинаптические альфа<sub>1</sub>-рецепторы, расположенные на ГАВА-ергических вставочных нейронах. **Серотонинергические волокна** заканчиваются на ингибиторных вставочных нейронах задних рогов спинного мозга, реализующие свой антиноцицептивный тормозный эффект высвобождением **опиоидов** на пре- (C-волокна) и постсинаптическом (II нейрон) уровнях

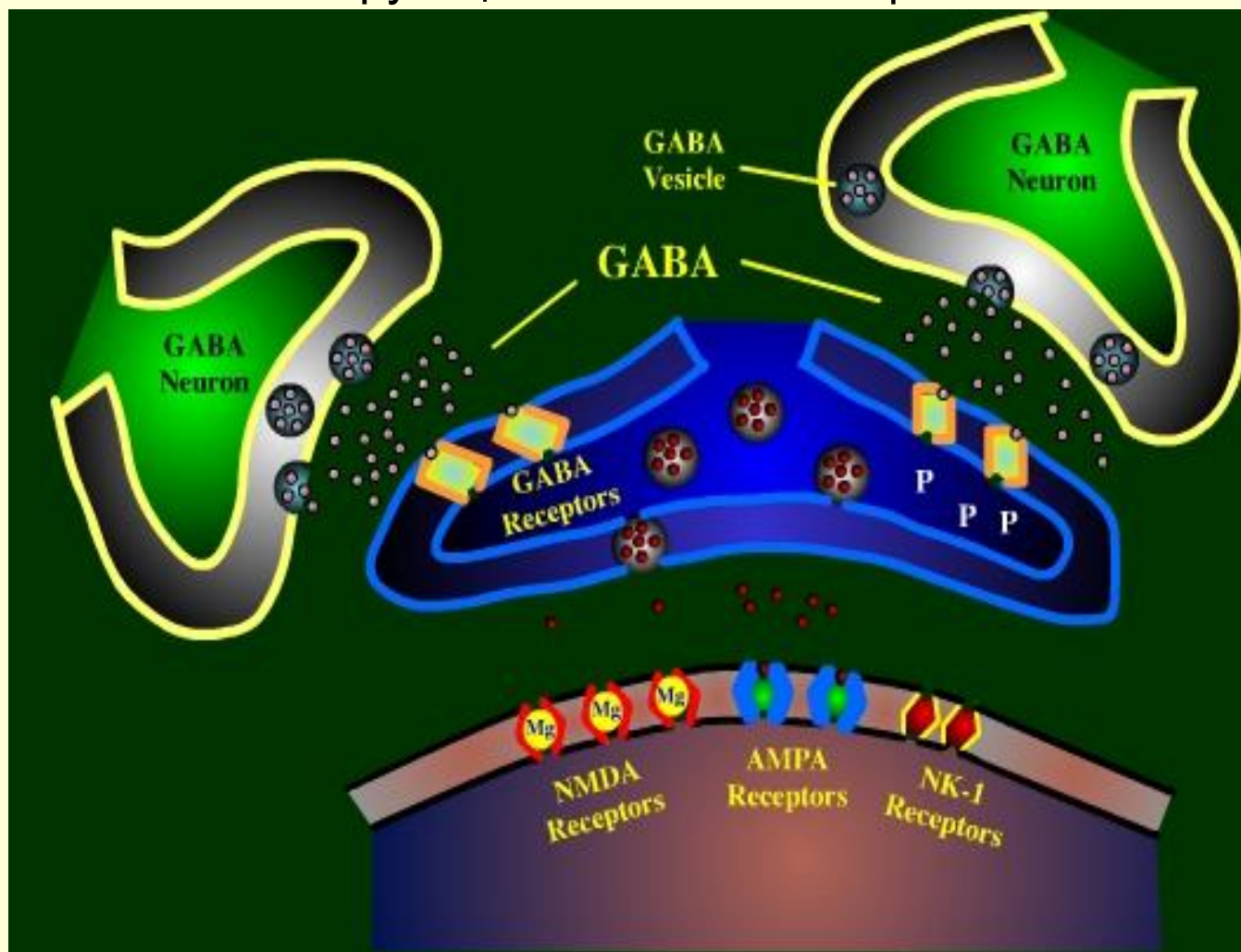
# Взаимоотношения опийной и моноаминергических систем при острой и хронической боли



# Роль GABA (гамма-аминомасляная кислота ) в поддержании гомеостаза между активирующей и ингибирующей активностью ЦНС

- Действие GABA на глутаминергические афферентные терминали ингибирует высвобождение субстанции P, предотвращая избыточное возбуждение ноцицептивных нейронов
- Активация GABA-рецепторов нейрона ведет к массивному поступлению Cl и его гиперполяризации с нарушением дальнейшего возбуждения нейрона
- Периферического повреждение нейрона (волокна) ведет к разрастанию клеток микроглии, высвобождающие нейротрофический фактор, способствующий разрастанию АТФ-стимулированных P2X4-рецепторов. Взаимодействие GABA с данными рецепторами приводят не к тормозной гиперполяризации а возбуждению клетки, что лежит в основе формирования стойкой нейропатической боли (феномен sprouting). Из тормозного нейротрансмиттера GABA становится возбуждающим

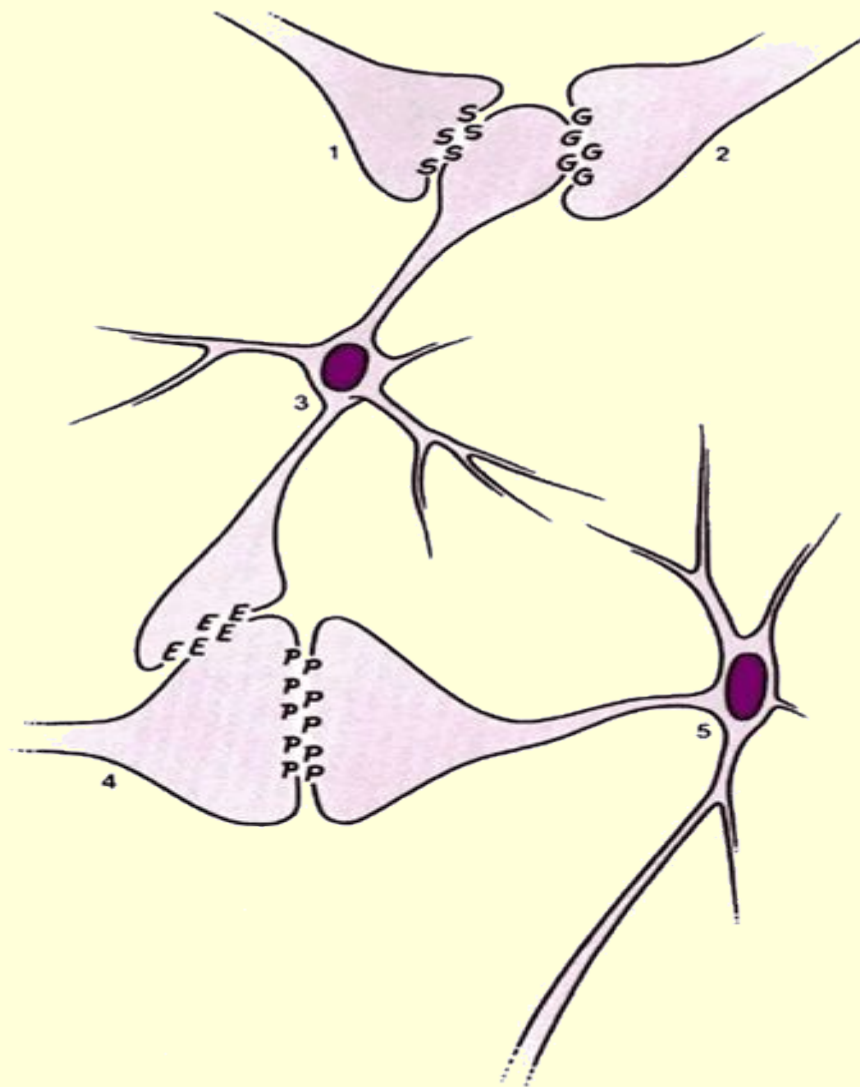
## Роль GABA в поддержании гомеостаза между активирующей и ингибирующей активностью ЦНС



Действие GABA на глутаминергические афферентные терминали ингибирует высвобождение субстанции P, предотвращая избыточное возбуждение ноцицептивных нейронов

## механизм ингибирования активации болевых нейронов посредством энкефалин-секреторных интернейронов (теория воротного контроля)

- 1. Нисходящий ингибиторный нейрон из области околоспинального серого вещества.
- 2. Большой A-β нейрон
- 3. Энкефалинэргический интернейрон в желатинозной субстанции
- 4. Ноцицептор (A-δ и C-волокно)
- 5. Нейрон второго порядка, ведущий к спинно-таламическому пути
- G = γ -аминобутиратная кислота
- S = 5-гидрокситриптамин или норэпинефрин
- E = энкефалин
- P = нейротрансмиттер боли («Субстанция P»)
- 5-гидрокситриптамин (5HT, серотонин) и норэпинефрин также модулируют высвобождение болевых нейротрансмиттеров в ЖС путем активации нисходящих ингибиторных путей



## Нарушения чувствительности при нейропатической боли

Типы нарушения чувствительности	Клиническая характеристика
<b>Парестезия</b>	Спонтанно возникающие ощущения покалывания, онемения или ползания мурашек относятся
<b>Дизестезия</b>	Извращение восприятия раздражений, когда тактильные или тепловые стимулы ощущаются как болевые или холодовые
<b>Гипералгезия</b>	усиление болевого восприятия в ответ на повреждающее раздражение
<b>Аллодиния</b>	Стимулы, которые в норме не вызвали бы боли воспринимаются как болевые
<b>Гиперпатия</b>	Нарушение чувствительности в виде усиленного восприятия обычных стимулов и характеризующееся долго длящимися неприятными болезненными ощущениями после прекращения раздражения
<b>Гиперестезия</b>	Повышение чувствительности к различным видам раздражения
<b>Гипестезия</b>	Понижение чувствительности к различным видам раздражения



**Боль, поддерживаемая симпатической нервной системой**  
**(характерный для нейропатической боли):** болевой синдром, связанный  
с рефлексом симпатической дистрофии (комплексный региональный  
болевой синдром)



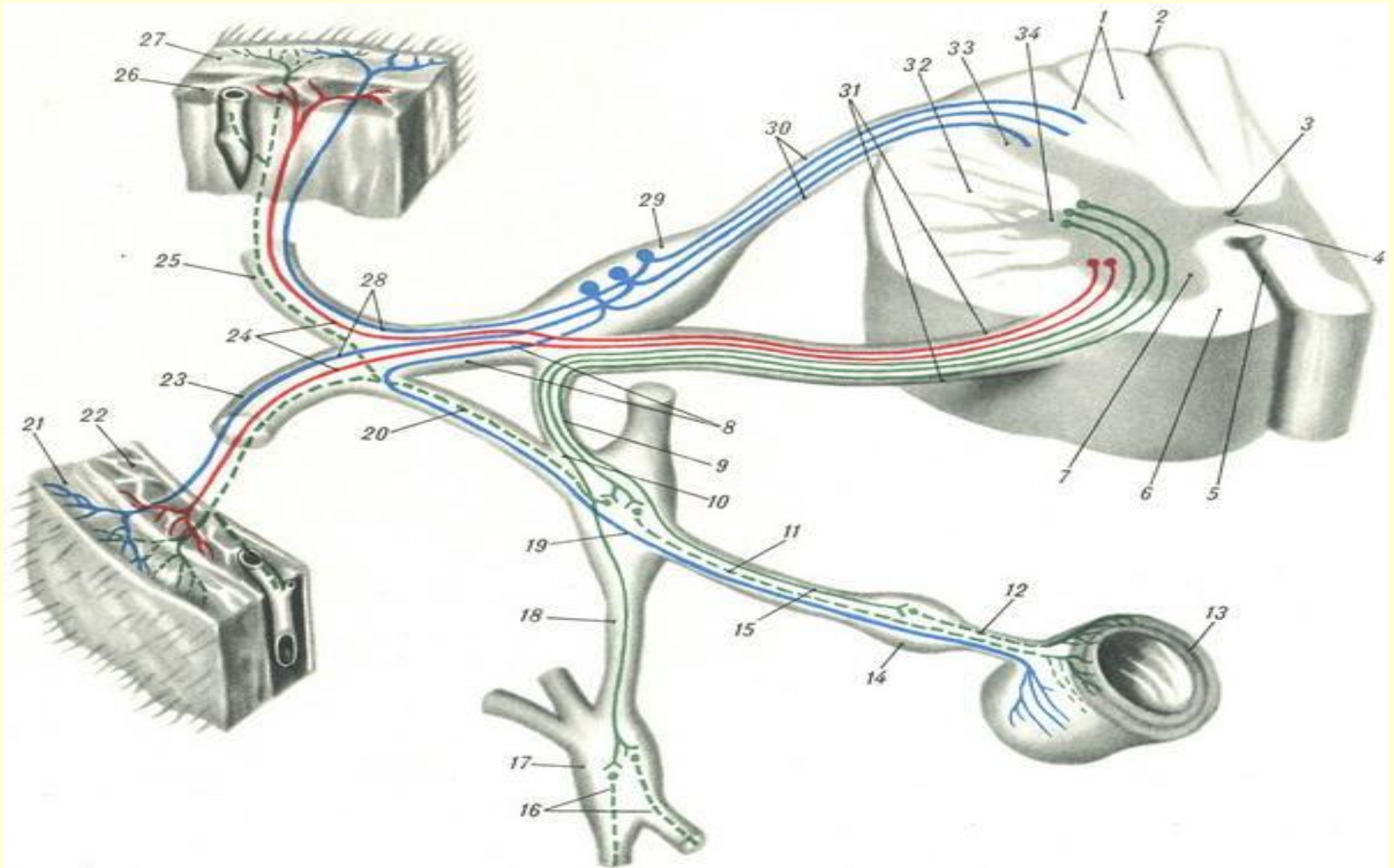


## Боль, поддерживаемая симпатической нервной системой: болевой синдром, связанный с рефлексом симпатической дистрофии



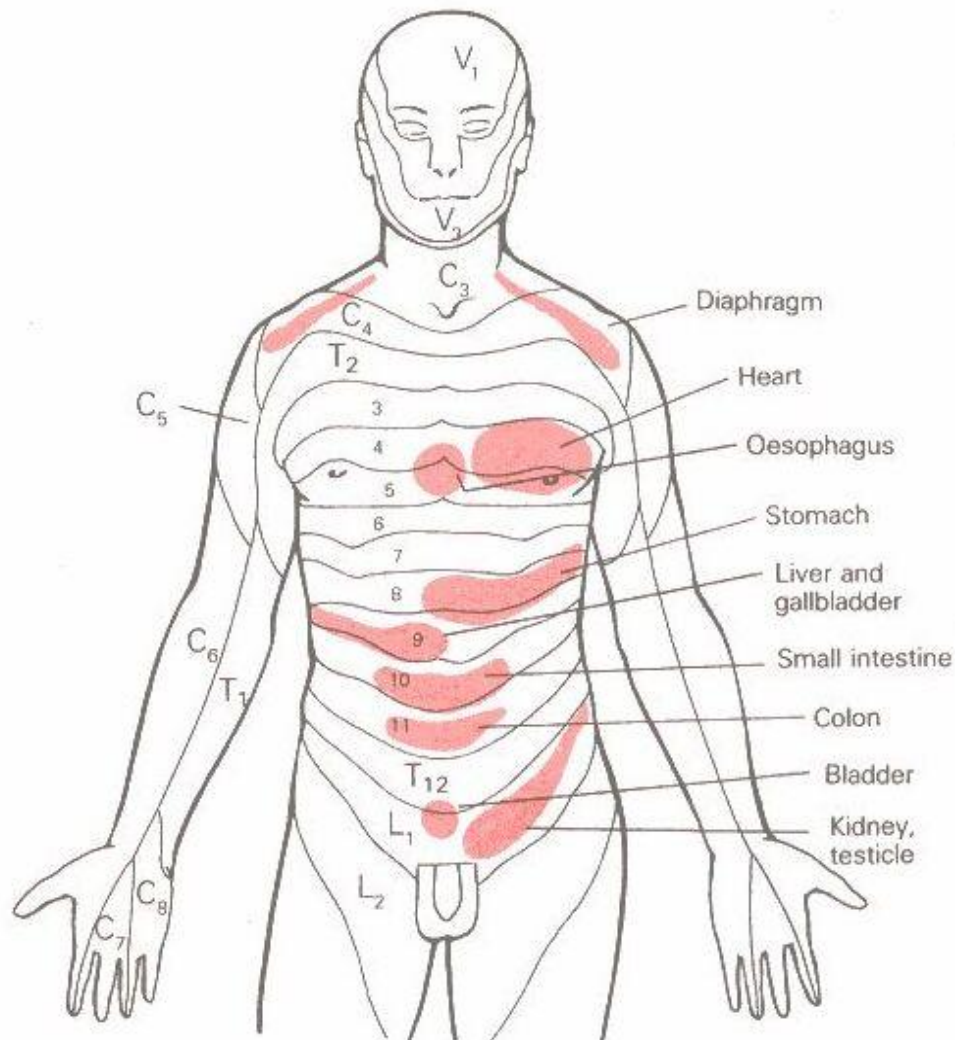
- Комплексный региональный болевой синдром II (каузалгия). Пациент с комплексным регионарным болевым синдромом II, после повреждения латеральной части подошвенного нерва (A). Распространенная тяжелая аллодиния, каузалгия, нарушение трофики – причина появления сухой чешуйчатой кожи (ввиду невозможности выполнения элементарных мероприятий ухода на фоне выраженного болевого синдрома)(B)

# Симпатическая нервная система



# Боль, поддерживаемая симпатической нервной системой

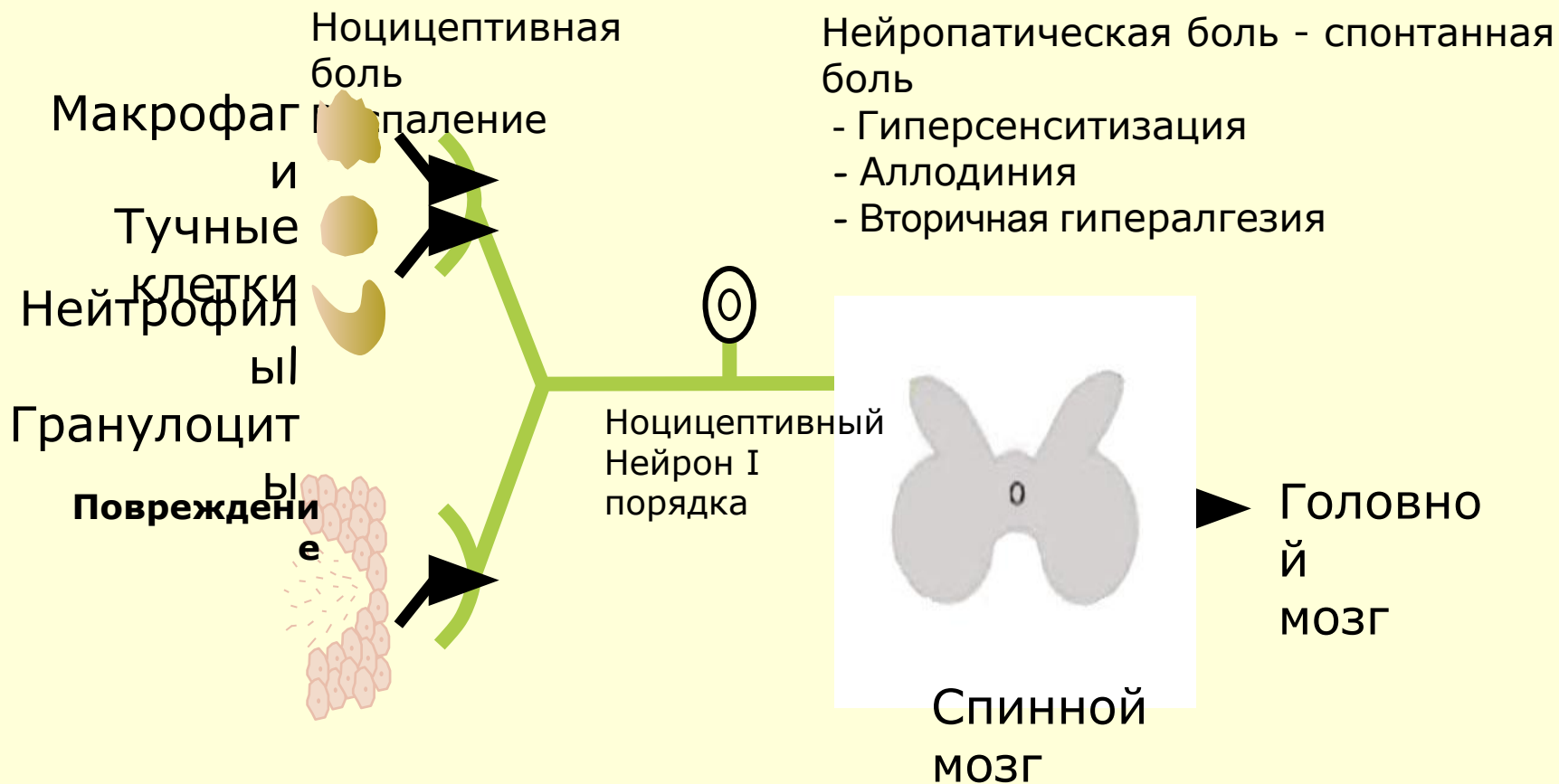
## Отраженные боли



Отраженные боли могут объясняться тем фактом, что болевые импульсы из висцеральных органов попадая в спинной мозг(задние корешки) проецируются на центры симпатической нервной системы (боковые рога спинного мозга), а потсганглионарные волокна симпатической НС проецируются на кожу, мышцы, гладкомышечную мускулатуру.

# Воспалительная и ноцицептивная боль – компоненты острой послеоперационной боли

**Поддается лечению НПВС, коксибами, опиоидами,  
местными анестетиками**



# **Нестероидные противовоспалительные средства**

- НПВС оказывают влияние на **периферическом** (тканевом) уровне через подавление синтеза циклооксигеназы – фермента, участвующего в синтезе простагландинов (продукты арахидоновой кислоты), принимающие участие в **воспалении**), сенсibiliзирующие ноцицепторы
- НПВС оказывает **противовоспалительный** эффект и снижает чувствительность ноцицепторов к ноцицептивным стимулам (**анальгетический эффект**)
- Центральный эффект НПВС связан с угнетением таламического ответа на периферические ноцицептивное воздействие (**Jurna I., Brune K., 1990, Breivik H. 1995**), за счет подавления синтеза простагландинов и снижения их уровня в цереброспинальной жидкости после активации NMDA-рецепторов (**Sorkin LS., 1993**)

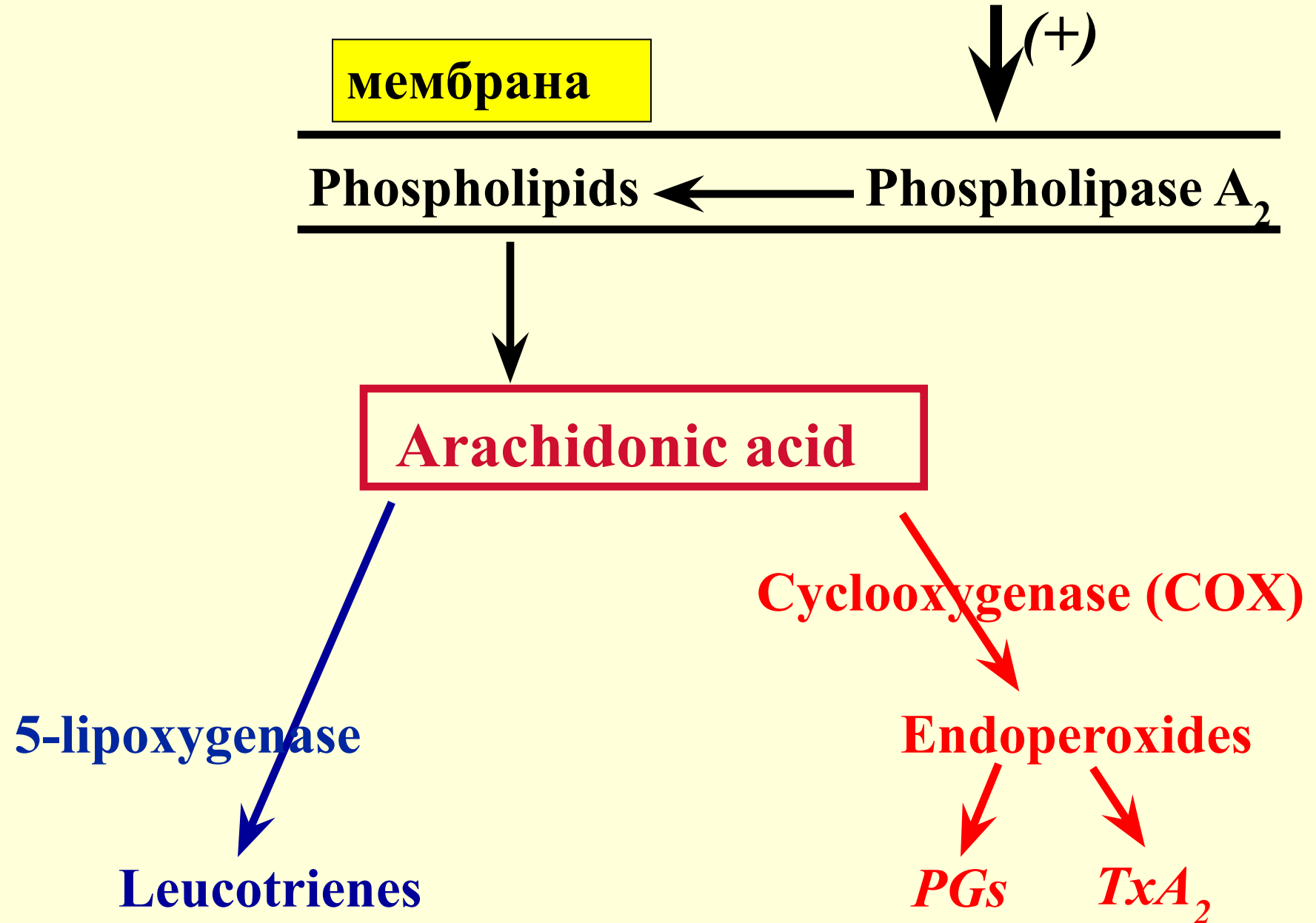
# ***Циклооксигеназа (СОХ)***

**Существует 3 формы:**

- **СОХ-1** (защитное действие) работает в физиологических условиях
- **СОХ-2** (воспалительное действие) синтезируется в клетках при повреждении тканей.
- **СОХ-3** (синтезируется в ЦНС).



# Повреждающий стимул



# **Эйкозаноиды – продукты арахидоновой кислоты**

**PGI<sub>2</sub>** (prostacyclin) (синтезируется **COX<sub>2</sub>**) :

Воспаление, эксудация, вазодилатация,  
Сенситизация ноцицепторов к БАВ, механическим  
стимулам  
антиагрегация

**TxA<sub>2</sub>** (синтезируется **COX-1**)  
Агрегация тромбоцитов  
Вазоконстрикция

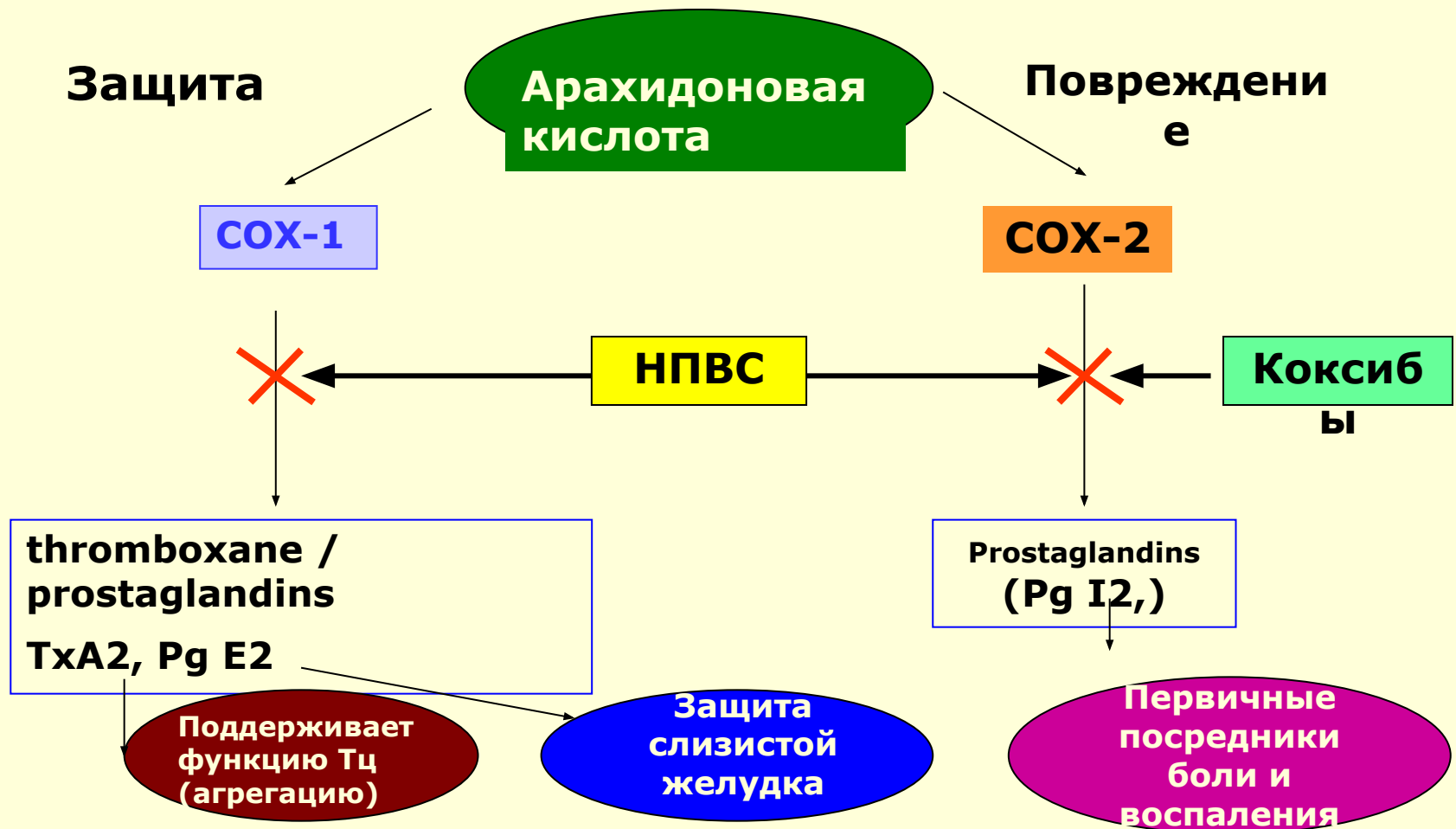
**PGE<sub>2</sub>** (синтезируется **COX-1**)  
Защитное влияние на ЖКТ,  
Стимулирует миометрий,  
Провоспалительный эффект подобный PGI<sub>2</sub>

**PGF<sub>2</sub>α**:  
Стимулирует миометрий (синтезируется **COX-1**)  
Дилататор бронхов

# Классификация НПВС



# Как работают НПВС



# **Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы**

*(Drugs Therapy Perspectives, 2000, с дополнениями)*

Выраженная селективность в отношении COX-1	аспирин индометацин кетопрофен пироксикам сулиндак
Умеренная селективность в отношении COX-1	диклофенак ибупрофен напроксен и др.
<i>Примерно равноценное ингибирование COX-1 и COX-2</i>	лорноксикам
<i>Умеренная селективность в отношении COX-2</i>	этодолак мелоксикам нимесулид набуметон
<i>Выраженная селективность в отношении COX-2</i>	целекоксиб рофекоксиб

# ***Положительные эффекты неселективных НПВС, связанные с ингибированием синтеза ПГ***

1. Аналгезия.

Предупреждает сенситизацию нервных окончаний

2. Antipyresis

Связан с влиянием на терморегуляторный центр гипоталамуса

3. Противовоспалительное действие – снижение экссудации

4. Антитромботическое действие (проявляется даже в малых дозах – ингибирование ТхА2)

5. Раскрытие спазмированных артериол (ингибирование ТхА2)



# ***Побочные эффекты неселективных НПВС***

## **Побочные эффекты**

- гиперчувствительность/аллергия
- Задержка родов
- Поражение слизистой желудка
- Угнетение функции Тц
- Задержка Na<sup>+</sup>, отеки
- Поражение почек
- Поражение печени

## **Настороженность**

- Астма (ингибирование PGF2α)
- ЖК кровотечения/язвы (PGE)
- Коагуляционные нарушения
- Терапия варфарином (ТхА2)
- Гипертензия,
- Сердечная недостаточность
- Прием диуретиков
- Почечная недостаточность, гентамицин, диуретики, дегидратация
- Печеночная недостаточность

# ***Побочные эффекты НПВС (взаимодействие)***

- снижают эффективность и повышают нефротоксичность петельных диуретиков, аминогликозидов
- тормозят гипотензивное действие ( $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента)
- усиливают сродство фторхинолонов (ципрофлоксацин) с ГАМК-рецепторами и повышают частоту появления таких симптомов, как головные боли, нарушение сна, состояние тревоги, галлюцинации

# ***Принципы терапии НПВС***

## Неселективные

- использовать минимальную эффективную дозу в кратчайшие сроки (3 – 5 дней (не более 7))
- использовать парацетамол в качестве альтернативного препарата или с целью уменьшения дозы НПВС

## Ингибиторы COX-2

аналогичные неблагоприятные последствия для преимущественных ингибиторов COX2

увеличивают риск тромбообразования (инсульт, инфаркт миокарда)!

небольшая разница в эффективности между НПВС

пожилые - повышенный риск развития побочных эффектов

Продолжение терапии, если она эффективна.

# **Диклофенак - производное фенилуксусной кислоты, умеренная селективность в отношении COX-1**

Особенности действия	Область применения	Побочные эффекты
<ul style="list-style-type: none"><li>-Оказывает противовоспалительное действие</li><li>-Быстрый и мощный анальгетический эффект (15–30 мин после введения)</li><li>- Длительная эффективная анальгезия (до 12 ч)</li><li>- Применяется при умеренной и сильной боли</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Травматология - ортопедия</li><li>- торакальная хирургия</li><li>-особенно показан при плеврите, перикардите, постторакалотомическом болевом синдроме</li><li>- Лапароскопические операции (в составе премедикации)</li></ul>	<p>Побочные эффекты возникают примерно в 20% случаях: ЖК эррозии, острые язвы желудка, кровотечения.</p> <p>Сочетание диклофенака и мизопростола (ПГЕ1) уменьшает риск язвообразования, но может привести к диарее.</p>

# **Способ применения и дозы диклофенака**

- В составе премедикации перед операцией: 50–75 мг внутримышечно или 50 мг в виде свечи
- В послеоперационный период, при острых состояниях): *В/м* — 75 мг/сут (в тяжелых случаях по 75 мг 2 раза в сутки с перерывом в несколько часов) в течение 1–5 дней.
- В дальнейшем переходят на прием таблеток или суппозиторий (ректально: по 50 мг 1–2 раза в сутки).
- Внутривенное применение после торакальных операций из расчета 2 мг/кг/24 ч в течение 2-х сут снижает потребность в морфине на 60 - 75%

# ***Ибупрофен (производное пропионовой кислоты)***

- Умеренная анальгетическая активность а за счет противовоспалительного действия
- Главное преимущество - хорошая переносимость (период полувыведения 2-3 ч), что позволяет считать его эталоном безопасности. Рекомендуемые суточные дозы ибупрофена 1200–2400 мг.
- Поскольку побочные реакции возникают достаточно редко, ибупрофен может применяться очень длительно, что важно при комплексном лечении хронической боли
- эффективность препарата уступает парацетамолу в терапевтических дозах



# **Кетопрофен -производное пропионуксусной кислоты (выраженная селективность в отношении COX-1)**

Особенности действия	Область применения	Побочные эффекты
<ul style="list-style-type: none"><li>- Наиболее выраженный анальгетический эффект из производных пропионуксусной кислоты</li><li>-Связан с противовоспалительным действием</li><li>- Исключительная жирорастворимость (проникает через ГЭБ, обладает центральным эффектом –ингибитор NMDA)</li><li>- После диклофенака и ибупрофена занимает третье место по безопасности и одно из последних мест по частоте смертельных побочных эффектов</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Высокая эффективность в хирургии в качестве препарата для «упреждающей аналгезии» (Krumpholz R. et al., 1997)</li><li>- острая умеренная и сильная боли в акушерстве и гинекологии, травматологии-ортопедии, абдоминальной хирургии, онкологии</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-ЖК кровотечения, эррозии, язвы,</li></ul>

# ***Способы введения и дозы кетопрофена***

- Максимальная суточная доза - 300 мг
- Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно) и энтерально в таблетках по 50 мг, свечах - по 100 мг
- Постоянная инфузия кетопрофена со скоростью 12,5 мг/час, в суточной дозе до 300 мг:
  - в качестве монотерапии после нетравматичных операций
  - в сочетании с опиоидами - после обширных хирургических вмешательств

# Оксикамы

## Лорноксикам

- Период полувыведения 3-5 ч, отсутствие кумуляции, снижает риск передозировки и повышает безопасность применения
- Мощный ингибитор NO (более выражено, чем у диклофенака, пироксикама, ибупрофена и кеторолака)
- локальная блокада синтеза P<sub>g</sub> в таламических центрах
- Стимулирует выработку эндогенного динорфина и β-эндорфина, что ведет к физиологической активации антиноцицептивной системы

## Пироксикам

- Выраженная селективность к COX1
- Наиболее частое побочное явление - диспепсия, боли в животе, тошнота, диарея, рвота, риск которых у пироксикама в 9,5 раз выше, чем у остальных НСПВП
- В высоких концентрациях ингибирует миграцию полиморфноядерных лейкоцитов
- Ингибируют функцию лимфоцитов.

# ***Показания к применению, способы введения и дозы лорноксикама***

- Per os или внутримышечно: 24-32 мг в первые сутки после операции и по 8-16 мг в последующие 3-4 суток
- Инъекции лорноксикама применяются для лечения умеренной и сильной боли в раннем послеоперационном периоде
- Допустимо внутривенное введение в виде постоянной инфузии в дозе 1 мг/час в течение до 2 суток (Лебедева Р.Н., Никода В.В., [www.medlibrary.ru](http://www.medlibrary.ru))

# ***Кеторолак трометамин***

Особенности действия	Область применения, способы введения и дозы	Побочные эффекты
<p>-Наиболее мощная анальгетическая активность (30 мг кеторолака=12 мг морфина)</p> <p>-Низкое противовоспалительное действие</p> <p>Пик действия - через 1-2 ч после введения</p> <p>длительность эффекта 4-6 ч</p>	<p>- Лечение умеренной и сильной боли</p> <p>-Per os</p> <p>внутримышечно: 30-90 мг/сут</p> <p>-В/в:</p> <p>30 мг болюсно в течение не менее 15 с</p> <p>непрерывное введение (после болюсного) - скорость инфузии составляет 5 мг/час на протяжении до 24 часов</p>	<p>- Сочетание кеторолака с препаратами, имеющими высокую связь с белками плазмы, приводит к повышению их концентрации в крови и усилению взаимных эффектов (барбитураты, сердечные гликозиды)</p> <p>-</p> <p>-замедление выведения почками аминогликозидных и β-лактамных антибиотиков</p> <p>-Высокий антикоагуляционный потенциал</p>

# **Анальгин – производное пиразолона**

Особенности действия	Область применения, способы введения и дозы и	Побочные эффекты
<p>-Слабый противовоспалительный эффект</p> <p>-Выраженный анальгетический и антипиретический, спазмолитический эффекты</p> <p>-Не обладает ulcerогенным действием</p> <p>-риск токсического поражения у метамизола существенно ниже чем у аспирина и других НСПВП</p>	<p>почечная, кишечная, желчная колики, менструальные боли и т.п.</p> <p>- баралгин нецелесообразно назначать в ситуациях, когда хирургические вмешательства не затрагивают структур, в которых можно ожидать спазмирования гладкой мускулатуры</p> <p>-Суточная доза метмизола до 4 г, разовая до 1-1,5г</p>	<p>-Из-за нескольких случаев агранулоцитоза был отменен в ряде европейских стран и США,</p> <p>Противопоказан при отсутствии данных о гемограмме, при обезвоживании бронхиальной астме, беременности, острой почечной недостаточности</p>



# ***Парацетамол – механизм действия***

- Оказывает центральное действие
- Селективно ингибирует синтез PG в ЦНС через COX-3
- Метаболизируется в эндогенный канабиоид и активизирует CB1 канабиоидные рецепторы, что приводит к снижению боли (**Bertolini A. et al., 2006,**)
- Блокирует обратный захват серотонина и норадреналина в нисходящих модулирующих структурах ЦНС
- Снижает синтез NO, уменьшает спинальную гипералгезию, индуцированную глутаматом, NMDA, субстанцией «Р», продукцией Pg на уровне спинальных структур ЦНС

# ***Безопасность парацетамола***

- **Не противопоказан:**
  - при кровоточивости
  - эрозивно-язвенном поражении ЖКТ
  - почечной недостаточности
  - бронхиальной астме
  - заболеваниях сердечно-сосудистой системы
- **Острое отравление**
  - чаще у детей- (низкая конъюгирующая способность глюкуронида ниже)- дозировка > 150 mg/kg
  - у взрослых > 10 г/сут
  - Летальная доза 250 mg/kg
  - N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NABQI) – метаболит парацетамола, при передозировке связывается с белками клеток **печени и почек (тубулярный некроз, некроз печени)**
  - Опасен при обезвоживании, хроническом алкоголизме (дозы > 5-6 г/сут)

# ***Методика применения парацетамола***

- Первое применение в операционной, так как анальгетический эффект достигает через час после введения
- Скорость и интервал инфузии— 1 г в течение 15 мин каждые 4-6 часов
- С целью усиления противовоспалительного и анальгетического действия прибегают к комбинированному применению с НПВС, когда при суммировании обезболивающего эффекта не усиливается отрицательное воздействие на ЖКТ
- Через 1-3 дня применения внутривенного парацетамола пациентов переводят на его пероральную форму, которая является основным анальгетиком, назначаемым при выписке из клиники

## COX-2

ингибиторы

(1) *Селективные COX-2  
ингибиторы (Coxibs)*

- Celecoxib
- Etoricoxib
- Parecoxib

(2) *преимущественные  
COX-2 ингибиторы*

- Meloxicam
- Nimesulide (найз)
- Nabumetone

# Коксибы

- Коксибы – селективные COX-2 ингибиторы,
- оказывают противовоспалительное, анальгетическое, антипиретическое действие,
- могут вызывать бесплодие,
- обладают высоким протромбогенным потенциалом способствуют высокому кардиоваскулярному риску (в настоящий момент подвергается сомнению):

$PGI_2$  = антиагрегант (антитромботический эффект)

$TXA_2$  = проагрегант (протромбогенный эффект)

- ингибирование COX-2  $\Rightarrow$   $\square$   $PGI_2$
  - Коксибы не влияют, или мало влияют на синтез COX-1  $\Rightarrow$
  - тромбогенный эффект ( $TXA_2$ )  $\Rightarrow$   $\square$  риск ОИМ, инсульта
- ulcerogenic potential of meloxicam, nabumetone and nimesulide is preserved

# **Наиболее широко применяемые коксибы**

<b>Препарат</b>	<b>Особенности действия</b>	<b>Суточная доза (мг)</b>
<b>Целекоксиб</b>	Не угнетает агрегацию тромбоцитов, по силе действия сравним с неселективными НПВС, сыпь	До 400
<b>Эторококсиб</b>	Препарат 2-го поколения с наиболее выраженным ингибированием COX-2, по силе сопоставим с традиционными НПВС	60 - 120
<b>Мелоксикам</b>	По структуре сравним с пироксикамом (оксикамы), не является строго селективным как другие коксибы. По числу побочных эффектов, кроме ЖКТ, сопоставим с традиционными НПВС	7,5 - 15
<b>Нимесулид (найз)</b>	НПВС с преимущественным ингибированием COX – 2	до 200

# Кортикостероиды

- Редуцирует болевой синдром разными путями
  - Противовоспалительное действие
  - Уменьшает компрессию нервов
  - Ингибирует спонтанное открытие  $\text{Na}^+$  каналов ноцицептивных нейронов
- Эффективен при
  - Сдавлении нервов вследствие отека
  - Простагландин опосредованной боли (артриты, метастазы в кости)
- Не рекомендуется для длительного использования
- Противорвотный эффект
- Перед операцией

При малотравматичных вмешательствах -взрослым 4-8 мг дексаметазона

При высокотравматичных вмешательствах – дексаметазон 16 мг в/в

Механизм действия связан с блокадой активности фосфолипазы А2 в простогландиновом каскаде



# Опиаты и опиоиды: терминология и классификация

**Опиаты** – производные опиумного мака

- Натуральные опиумные алкалоиды: Морфин и кодеин, папаверин.
- Полусинтетические производные (дерибаты): Diacetylmorphine (Heroin), омнопон

**Опиоиды** - любые препараты которые связываются с опиоидными рецепторами (синтетические, полу-, истинные), действие которых устраняется налоксоном

**Синтетические опиоиды:**

- Фенилпиперидины:
  - Pethidine (Mepiridine (промедол), дипидолор, демерол) и его производное – Diphenoxylate и Loperamide
  - Fentanyl и его производные – sufentanil, remifentanil и alfentanil
- Фенилгептанон: Methadone и его производные Propoxyphene и Dextropropoxyphene
- Бензоморфаны: Pentazocine
- Морфинановые соединения и его производные: Levorphanol and Butorphanol

# ***Взаимодействие опиатов с опиоидными рецепторами***

- Опиоиды являются агонистами, частичными агонистами или конкурентными антагонистами главным образом 3-х типов рецепторов –  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa$  ( $\kappa$ ) и  $\delta$  ( $\delta$ )
- Подтипы:  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$ ,  $\delta_1$  and  $\delta_2$
- Опиоидные рецепторы неспецифичны, и при их активации опиоидным анальгетиком развивается не только анальгезия, но и целый ряд побочных эффектов.

**Исходя из различного взаимодействия опиоидов с той или иной из субпопуляций опиоидных рецепторов:  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -,  $\sigma$ -**  
**опиоидные анальгетики разделяются на следующие**

**3 группы:**

- Полные агонисты - опосредуют анальгетический эффект - через  $\mu$ -опиоидные рецепторы (вызывают максимальную биологическую реакцию (аналгезия, угнетение дыхания))
- Частичный агонист **бупренорфин** слабее активировывает  $\mu$ -опиоидные рецепторы, вызывая лишь их частичные конформационные изменения
- Агонисты-антагонисты связываются преимущественно с  $\kappa$ -опиоидными и блокируют  $\mu$ -опиоидные рецепторы (**пентазоцин, буторфанол, налбуфин**)

# Полные агонисты

- Стимулируют
- $\mu$  -рецепторы:
- $\mu_1$  – Анальгезия, седация, эйфория
- $\mu_2$  – Депрессия дыхания, физическая зависимость
- Каппа ( $\kappa$ ) – спинальная анальгезия, депрессия дыхания
- Delta ( $\delta$ ) – анальгезия, депрессия дыхания
- Характерные особенности
- отсутствие эффекта потолка ( дозозависимый эффект)  
выраженная анальгезия (применяется при умеренной и сильной боли, имеют основное клиническое значение)

## Представители

морфин, петидин, фентанил (его производные), метадон, промедол(тримеперидин), дипидолор

# Фармакологические эффекты ОПИОИДОВ

## ЦНС

1. У лиц с болевым синдромом

- Аналгезия, седация и анксиолизис

- чувство благополучия, приятные «плавающие» ощущения, эйфория

## Сердечнососудистая система

- Снижает давление в малом круге кровообращения и ОПСС

## ЖКТ

- Снижает диарею, вызывают запоры

## Дыхательная система

• Подавление кашля

- подавляют кашлевой центр в головном мозге

• Папиллярный спазм (сужение зрачков)

- Признак употребления опиоидов

# Побочные эффекты

## ЦНС

- **Апатия:** Сонливость вялость, безразличие к окружающим
- **Когнитивные расстройства:**
  - нарушения памяти, неспособность сконцентрироваться
  - в отсутствие боли психическое помутнение, ощущение отрешенности, отсутствие инициативы, дисфория
  - Повышение ВЧД

## Дыхание

- Депрессия дыхания: главная причина смерти при передозировке опиоидов
  - Комбинация опиоидов и алкоголя особенно опасна

## Сердечно - сосудистая система:

- брадикардия (вагальный рефлекс) – морфин!, падение АД в высоких дозах (вазомоторный центр)
- **ЖКТ**
- Тошнота и рвота
  - Стимуляция хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра продолговатого мозга
- Торможение перистальтики кишечника, запоры, вследствие усиленного всасывания жидкости, торможения секреции
  - Спазм сфинктеров: желчная гипертензия, задержка мочеиспускания
- **Другие эффекты**
  - Может высвободить гистамин, вызывающий зуд, аллергические реакции, бронхоспазм
  - Угнетает иммунную и эндокринную систему

# Толерантность и зависимость

- ❑ **Толерантность** - связана с «привыканием» рецепторов к применяемой дозе опиоида и снижением анальгетического эффекта при длительной терапии (у морфина - спустя 2-3 недели), что требует постепенного увеличения анальгетической дозы
- ❑ **Физическая зависимость** проявляется при внезапном прекращении приема наркотика характерным абстинентным синдромом (психомоторное возбуждение, боли в суставах, озноб, спастические боли в животе, тошнота, рвота, слюнотечение и др.)
- ❑ **Психическая зависимость** (пристрастие или наркомания) характеризуется непреодолимой психологической потребностью в получении наркотика (даже при отсутствии боли), чтобы избежать тяжелые эмоциональные переживания и резкий дискомфорт при прекращении приема препарата.



# Морфин

- Наибольшую афинность проявляет к  $\mu$ -рецепторам ( $\mu > \delta = \kappa$ )
- Стандарт лечения
  - Плохая биодоступность (30%) при пероральном введении, в связи с гидрофильностью - отсроченное действие - до 15-60 мин Длительность действия - 3-6 ч
  - Дозы: Высшие дозы** для взрослых (внутрь и под кожу): разовая 0,02 г, суточная 0,05 г.
  - внутрь - 1 мг/кг, п/к - 10 мг, в/в - 5 мг- медленно!
  - Метаболизм - печенью: Морфин-3-глюкуронид, Морфин-6-глюкуронид : мощнее морфина в 2 раза
  - Острые отравления морфином > 50 мг (смертельная доза - 250 мг), Специфический антидот: **налоксон** - 0.4 - 0.8 мг в/в быстро (в течение 2-3 мин) до восстановления дыхания

# Особенности анальгезии морфином

- Сильный анальгетик
- Висцеральная боль купируется лучше, чем соматическая
- Степень анальгезии возрастает с дозировкой
- Ноцицептивная боль купируется лучше, чем нейропатическая
- Связанные с болью реакции также снижаются - опасение, страх и вегетативные эффекты
- Лучшая толерантность к болевому синдрому

# Показания к применению

## Аналгезия:

1. Переломы длинных трубчатых костей
2. Инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность
1. Терминальные стадии рака
2. Ожоговые больные
3. Послеоперационные больные
4. Висцеральные боли – легочная эмболия, плевриты, острые перикардиты
5. Почечная колика
6. Акушерское обезболивание
7. Спинальная, эпидуральная, аналгезия

# Морфин – противопоказания

1. Две крайности в возрасте (старческий возраст и детский возраст до 2 лет)
2. Бронхиальная астма
3. Дыхательная недостаточность – эмфизема легких
4. Ранение сердца
5. Шок и артериальная гипотензия
6. Клиника острого живота неясной этиологии
7. Внутричерепная гипертензия
8. Почечная, печеночная недостаточность, гипотиреозидизм
9. Неуравновешенные субъекты

# Фентанил

1. Быстрое начало и короткая продолжительность
2. Крайне липофилен
3. Метаболиты неактивны
4. Не является гистаминолибератором
5. 100X сильнее морфина

# Meperidine (близок к промедолу)

1. Атропиноподобный эффект : тахикардия, сухость слизистых, спазмолитик
2. Стимулирует миометрий
3. Метаболизируется до нормеперидина  $\square$  CNS - возбуждение
4. Снимает п/о дрожь
5. Взаимодействует с ингибиторами MAO  $\square$  гипертермия, конвульсии , гипертензия, кома
6. Лечение умеренной и сильной боли, слабее морфина в 10 раз,  
Повторное введение -2-4 ч  
Максимальная сут. доза - 160 мг

# Эпидуральное применение опиоидов

Опиоиды	Доза (мг)	Начало (мин)	Длительность (ч)
Морфин	1 - 5	30	24
Мепередин (запрещено в России)	20 - 150	5	4 - 8
Фентанил	0,025 – 0,1	5	2 - 4



# Бупренорфин – частичный агонист $\mu$ -рецепторов

Высокая липофильность, аффинитет, связывание с  $\mu$ -рецепторами

- В 30-40 раз сильнее морфина
- замедленная кинетика и высокая продолжительность действия ( 6-8 ч)

Длительная депрессия дыхания трудно поддающаяся купированию налоксоном

**Выраженная сонливость**, тошнота

Мало влияет на моторику желудочно-кишечного тракта

Противопоказан больным с приемом ингибиторов MAO

Наличие эффекта «потолка»

Внутримышечно и в/в вводят 0,3 мг, перорально 0,2 – 0, 4мг каждые 6 – 8 часов,

# АГОНИСТ - АНТАГОНИСТЫ

- Агонисты  $\kappa$ - или  $\sigma$ -рецепторов
- Антагонисты  $\mu$ -рецепторов
- применяются при легкой и средней боли

Низкий наркогенный потенциал

- эффект потолка
- вызывают синдром отмены у наркозависимых

**Пентазоцин (фортрал)** (агонист  $\kappa$ -,  $\sigma$ - ),

**Налбуфин** (агонист  $\kappa$ -, слабый антагонист  $\mu$ -рецепторов)

**Бупрофен** – агонист  $\kappa$ - и  $\sigma$ -рецепторов и сильный антагонист  $\mu$ -рецепторов

Побочные эффекты связаны с агонизмом к  $\kappa$ -,  $\sigma$ -рецепторам:

дисфория галлюцинации (бупрофен) ,  
сонливость (налбуфин),  
Гипертензия (бупрофен, пентазоцин)

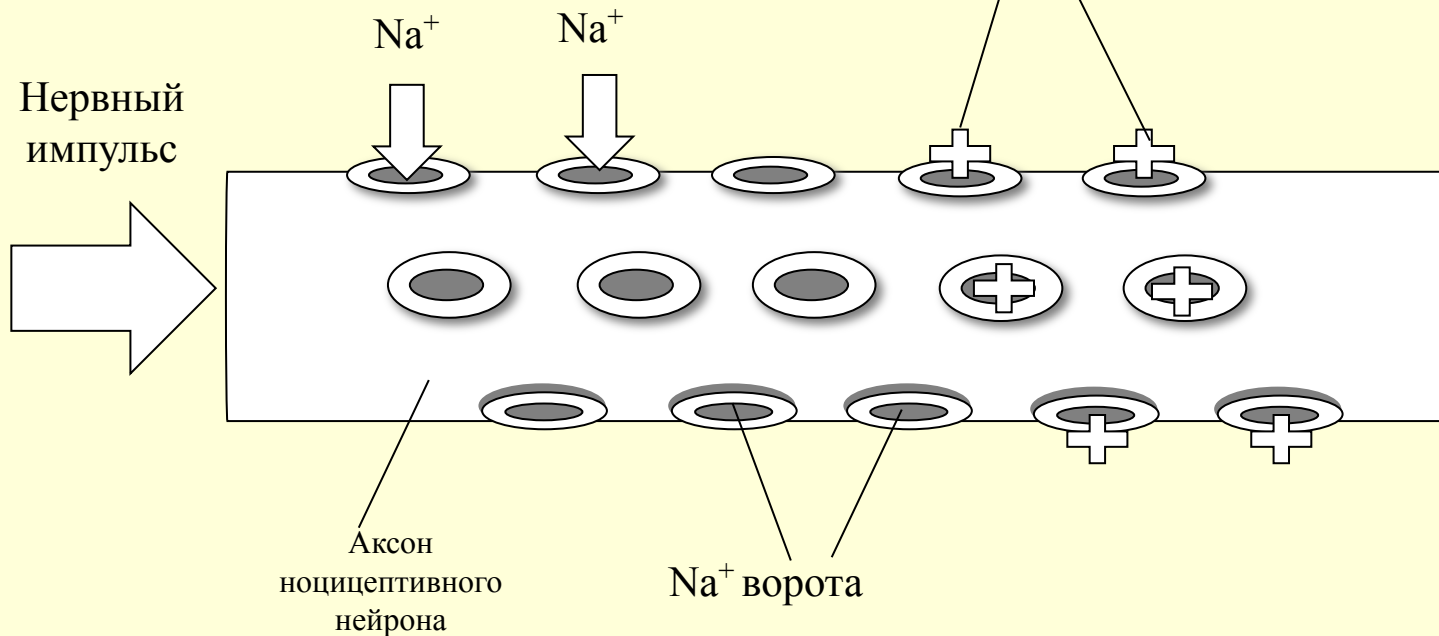
# ***Местные анестетики***

- Обеспечивают адекватную аналгезию за счет блокады афферентной и эфферентной импульсации.
- Прерывают афферентный поток ноцицептивных стимулов (трансмиссию) от периферических болевых рецепторов в органах и тканях к **сегментарным** структурам ЦНС - ЗРСМ.
- Эффективны при нейропатической боли

# Механизм действия МА

Нервная проводимость определяется потоком ионов  $\text{Na}^+$  через ворота  $\text{Na}^+$  каналов

Местные анестетики блокируют  $\text{Na}^+$  ворота, предотвращая поступление электрического импульса



# ***Основные характеристики***

**Мощность** зависит от их способности растворяться в жирах:

## **Жирорастворимость**

Лидокаин - 2,9

Ропивакаин – 9,

Бупивакаин- 27,5

## **Мощность**

Лидокаин – 1

Ропивакаин – 4

Бупивакаин - 4

# ***Основные характеристики МА***

- **Скорость наступления эффекта** - определяется рК (рН препарата).

Чем выше рК анестетика, тем меньшее его количество находится в неионизированной форме при попадании в условиях рН организма, в связи с чем начало действия их более замедленное.

Лидокаин - рК 7,7 (значение, близкое к рН внутренней среды), быстрее буферизируется - короткий латентный период

Ропивакаин, Бупивакаин - 8,1 - латентный период более длительный

# ***Основные характеристики МА***

- **Длительность действия** - определяется способностью препарата связываться с белками.
- высокий потенциал связывания с белками определяет их длительное связывание с протеинами нейрональных  $Na^+$  каналов, а значит и большую продолжительность действия.
- Лидокаин - 64,3
- Ропивакаин - 94
- Бупивакаин - 95,6



# ***Лидокаин***

- Не обладает кардиотоксичностью
- Средняя дозировка препарата – 300 мг (4,5 мг/кг массы)
- Максимально рекомендуемая доза в комбинации с эпинефрином – 500 мг (7 мг/кг)
- Клинические концентрации:

Болкада периферических нервов - 1% - 1,5%

СМА - 5% и 2%

Эпидуральная блокада - 0,5% - 0,75% - 1%

# ***Бупивакаин***

- В 4 раза сильнее лидокаина
- Большая продолжительность действия
- Дифференцированное выключение сенсорных волокон
- Наибольшая способность связываться с белками – опасен при гипопроотеинемии
- Высокая кардиотоксичность (высокие липофильность и сродство к  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  каналам ) – в 9 раз выше чем у лидокаина
- Фибрилляция – низкая эффективность реанимационных мероприятий
- Максимальная доза в течение 4-х часов - 2 мг/кг (до 150 - 175 мг) без эпинефрина
- Максимальная разовая с эпинефрином 225 мг в течение 4 часов
- Суточная - 400 мг/сут с эпинефрином.
- Блокада периферических нервов - 0,5% - 0,25% раствор (длительность до 12 ч)
- Эпидуральная анестезия – 0,5 % раствор (длительность 2-5 ч)

75 – 100 мг на поясничном уровне,  
25 – 50 мг на грудном уровне  
эпидуральная инфузия - 0,125% раствор

# ***Ропивакаин VS Бупивакаин***

- Меньшая токсичность
- Меньшая моторная блокада
- Хорошо устраняет турникетные боли
- На 40 % менее кардиотоксичен
- На 30% менее нейротоксичен
- Максимальная дозировка при медленном введении в течение суток - 250 - 800 мг с учетом индивидуальной чувствительности
- Блокада нервных сплетений - 0,75% - 75 - 300 мг
- Эпидуральная анестезия - 1% -150 - 200 мг - поясничный уровень
- Длительная инфузия 0,2% - 6 - 14 мл/час

# ***Преимущества эпидуральной аналгезии***

- Улучшение контроля болевого синдрома
- Снижение длительности госпитализации
- Улучшает функцию ЖКТ
- Снижение дозировки опиоидов

# ***Показания в хирургии***

- Абдоминальная хирургия:  
резекция кишки, желудка, pancreas,  
нефрэктомия
- Ортопедия  
Операции на бедре, колене, замещение суставов
- Торакальная хирургия  
- Резекция легкого, плевродез, резекция пищевода
- Хронический болевой синдром

# Пошаговая терапия болевого синдрома

+	+	+	+	+	
0	1	2	3	4	Баллы
Боли нет	Слабая	Умеренная	Сильная	Очень сильная	

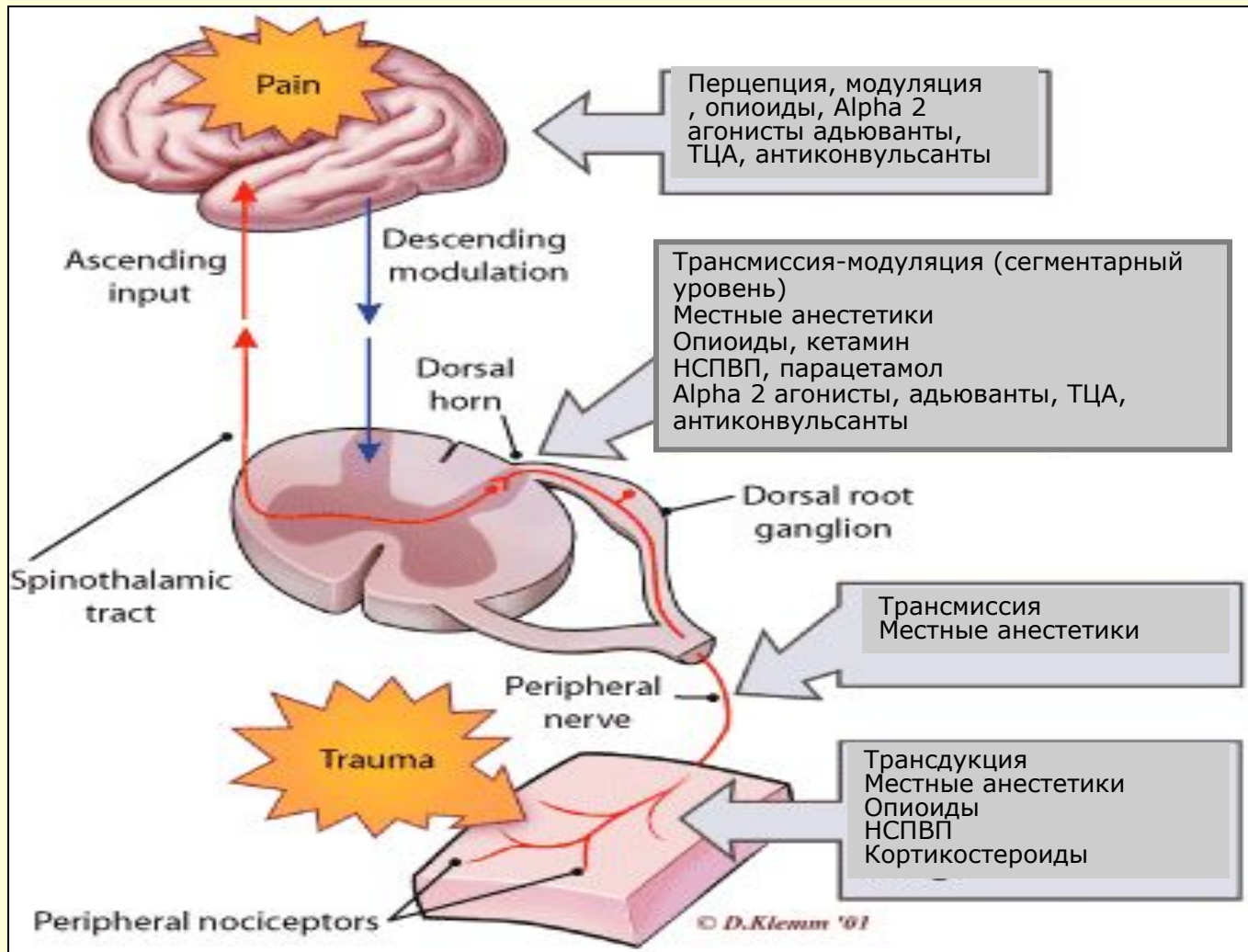
- Слабый БС (1 балл) - НСПВП + парацетамол
- Умеренный БС (2 балла) - трамадол + НСПВП + парацетамол

Сильная боль (3 – 4 балла) – комплексная терапия: НСПВП + парацетамол + сильные наркотические анальгетики

Этиопатогентический подход (устранение причины)

- Терапия адекватная интенсивности боли и безопасная для пациента
- Назначение сильных наркотических средств при любых видах слабой или умеренной боли не показано

# Многоуровневая аналгезия



применение **комбинации** препаратов для послеоперационной аналгезии действующих на несколько уровней формирования болевого синдрома

# ***Преимущества многоуровневой аналгезии***

- Синергичное действие
- Снижение дозировки каждого препарата
- Повышение эффективности аналгезии
- Снижение периферической сенситизации ноцицепторов (воспалительного генеза)
- Профилактика нейропластических изменений в ЗРСМ (феномена wind up, аллодинии, вторичной гипералгезии )
- Снижение вероятности развития тахифилаксии
- Снижение нейроэндокринного ответа
- Уменьшение восстановительного периода
- Улучшение функции иммунитета



# Подходы к обезболиванию в раннем послеоперационном периоде (многоуровневая аналгезия)

## Оперативные вмешательства

### Малая хирургия

Герниопластика  
Флебэктомия  
Гинекологические лапароскопии

### Средняя хирургия

Гистерэктомия, лапаротомия – ХЭ, пилороластика  
О/С бедра, голени (эндопротезирование т/б сустава), ЧЛХ

### Большая хирургия

Торакотомия  
Большая абдоминальная хирургия (резекция кишки, экстирпация желудка)  
Хирургия бедра, коленного сустава (эндопротезирование)

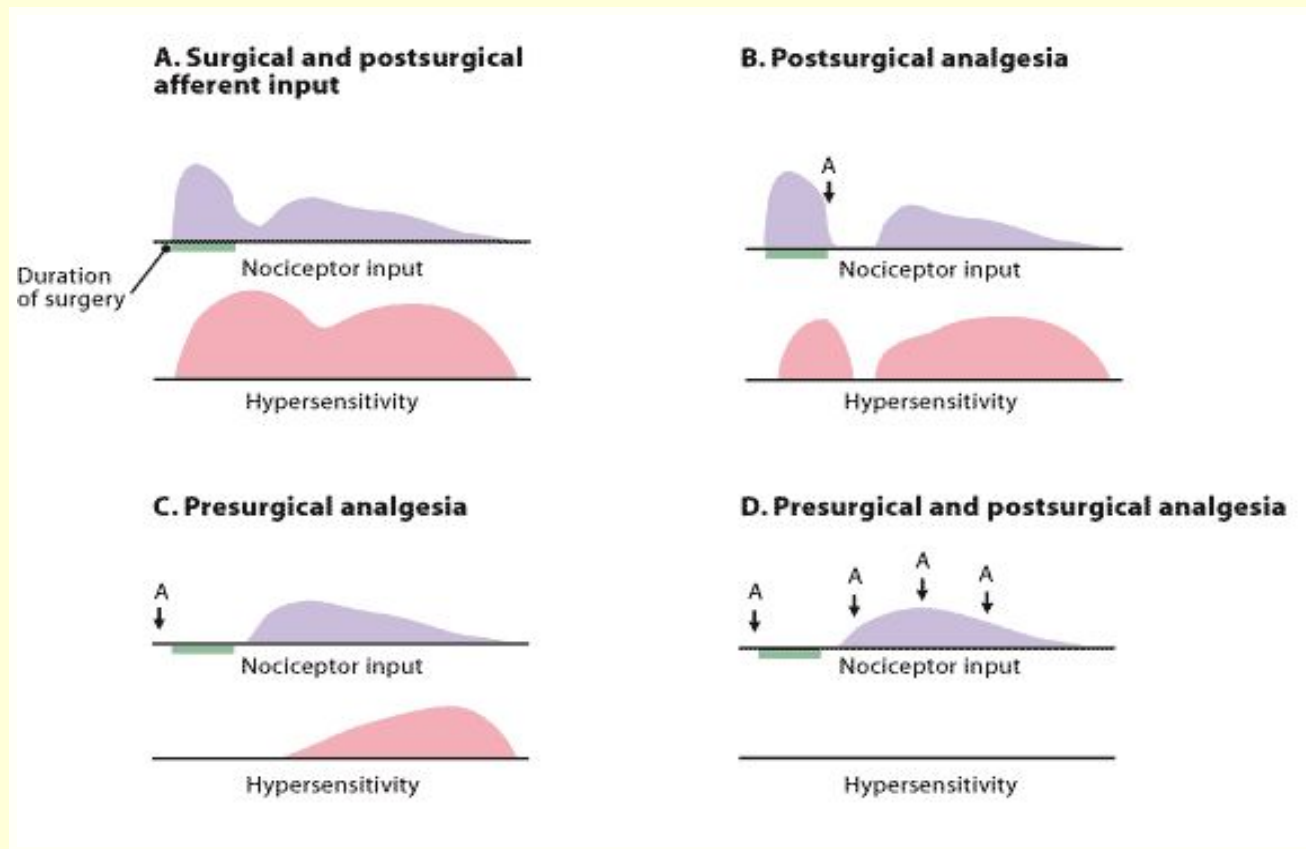
Парацетамол /НСПВП / слабые опиоиды  
Инfiltrация раны, орошение брюшины МА  
Блокада периферических нервов

Парацетамол /НСПВП / + Инfiltrация раны, орошение брюшины МА  
Блокада периферических нервов  
Системное введение опиоидов

Парацетамол /НСПВП  
Эпидуральная аналгезия  
опиоиды – системно, эпидурально

## Варианты лечения

# Упреждающая аналгезия



- Основой «упреждающей» аналгезии является полная блокада или максимальное ограничение интенсивности периоперационного ноцицептивного входа к ЗРСМ
- Основное условие – лечебные мероприятия должны быть начаты до начала хирургического вмешательства

# ***Преимущества и методы***

- Сводит к минимуму вероятность развития хронической боли
- Боль становится легче предотвратить, чем снизить ее интенсивность
- Методы и принципы:
- - Воздействие на все 3 уровня (периферический, сегментарный, центральный)
  - Премедикация: Опиоиды, НПВС,  $\alpha_2$ -агонисты, кетамин (субанестетические дозы 0,25 мг/кг в схеме индукции анестезии при травматичных операциях)
  - Инфильтрация в зоне предполагаемого разреза
  - Эпидуральное введение местных анестетиков (до начала операции)
  - Эпидуральное введение опиоидов (до начала операции)

# ***Потребность в адекватном обезболивании после различных операций***

Хирургические вмешательства	Часы
Торакальные	72 - 96
Операции на верхнем этаже брюшной полости	72 - 96
Операции на нижнем этаже брюшной полости	48
Нефрэктомии	48 - 72
Операции на тазобедренном суставе	24 - 48
Операции на конечности	24 - 36
Грыжесечение	24

# **Особенности мультимодальной аналгезии**

1. При операциях низкой травматичности эпидуральная анестезия не показана.
2. Сочетание парацетамола с НСПВП достоверно повышает качество обезболивания (доказательства I уровня, Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2-nd ed., 2005)
3. Не рекомендуется назначать НСПВП и парацетамол в течение > 3 суток послеоперационного периода.
4. Введение болюсной дозы кетамина вызывает отчетливый опиоидсберегающий эффект, в послеоперационном периоде
5. Ропивакаин и фентанил являются препаратами, рекомендованными Европейской Ассоциацией Регионарной Анестезии для длительной послеоперационной эпидуральной аналгезии (Postoperative Pain Management - Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management, 2005)
6. Сочетание ЭА и НПВС подавляет белковый катаболизм и снижает потери азота в раннем послеоперационном периоде
7. Базисная анальгезия парацетамолом и НПВС позволяет снизить скорость эпидуральной инфузии ропивакаина у пациентов с гиповолемией, т. е. избежать развития гипотонии без потери качества обезболивания

# Основные принципы фармакотерапии острой боли (вариант лечения)

Операции (травматичность)	До начала	Во время	После
Малой	НПВП в/в или в/м за 30-40 минут до начала операции	Общая анестезия и/или регионарная (от инфильтрационной до спинальной)	НПВС (2-3 раза/сут) + парацетамол 1 г в/в инфузия в течение 15 минут 2-3 р/сут
Средней	То же	Общая и/или регионарная (инфильтрационная, блокада периферических нервов (сплетений), спинальная или спинально-эпидуральная) анестезия + парацетамол 1 г в/в за 30 мин до окончания	НПВП (2-3 раза/сут) + парацетамол 1 г в/в инфузия в течение 15 мин 2-4р/сут ± опиоидный анальгетик (трамал или промедол 2-3 р/сут в/в)
Большой	То же + кетамин 0,25 мг/кг в схему индукции	Общая анестезия с обязательным использованием регионарной (предпочтительна эпидуральная) в качестве компонента + парацетамол 1 г в/в за 30 мин до окончания .	ДЭА (МА+наркотический анальгетик)+НПВС 2-3 р/сут + парацетамол 2-3 р/сут

- Упреждающий характер;
- Многоуровневая (сбалансированная) аналгезия;
- Дифференцированный подход (с учетом тяжести состояния и объема операции);
- Непрерывность (до и после оперативного вмешательства);

# Нейропатическая боль

- **Чувствительна к:**
  - **местным анестетикам**
  - **антиконвульсантам**
  - **антидепрессантам**
  - **кетамину**
- **Менее чувствительна к опиоидам**
- **Не чувствительна к НСПВС, коксибам, парацетамолу**

# Группы препаратов для лечения нейропатической боли

Класс препарата	Название	Уровень доказательства
ТЦА	амитриптилин	I
Антиконвульсанты	Карбамазепин, вальпроат, габапентин, прегабалин, ламотриджин	I
Мембранные стабилизаторы	лидокаин	II
$\alpha_2$ агонисты	клонидин	II
Кортикостероиды	дексаметазон	II
NMDA-антагонисты	Кетамин, декстарметорфан	II

I - Доказательства, полученные из систематического обзора всех соответствующих рандомизированных контролируемых исследований

II - Доказательства, полученные по крайней мере из одного правильно спланированного рандомизированного контролируемого исследования



# Послеоперационная нейропатическая боль (включая острую)

- Вызвана преимущественным поражением или дисфункцией ЦНС;
- С регионарным вовлечением симпатической НС;
- Спонтанная, пароксизмальная, колющая, стреляющая, жгучая;
- Проявляющаяся аллодинией, дизестезией, гипералгезий;
- В виде фантомного болевого синдрома;
- Снижением эффективности опиоидов;
- В 1 – 4% случаев генез послеоперационной нейропатической боли неясен;
- Чаще связана с повреждением нервов;
- Характеризуется тяжелым персистирующим течением;

# Клинические примеры развития смешанного болевого синдрома (острая ноцицептивная и нейропатическая боль)

- **Повреждение спинного мозга**
  - ноцицептивная боль (висцеральная, соматическая )
  - нейропатическая (фантомные боли, комплексный регионарный болевой синдром)
- **Острый постампутационный синдром**
  - ноцицептивная (соматическая - острая боль в культе в раннем послеоперационном периоде)
  - нейропатическая (фантомные боли, фантомные ощущения, комплексный регионарный болевой синдром)

# Сочетание препаратов для лечения острой нейропатической боли

## Травма спинного мозга

- Опиоиды (в/в, per os);
- Кетамин (в/в);
- Лидокаин (в/в);
- НПВС (ибупрофен);
- Парацетамол (в/в);
- ТЦА;
- Антikonвульсанты;

## Постампутационные боли

- Опиоиды (в/в или per os, эпидурально) Кетамин (в/в);
- Лидокаин (эпидурально, орошение нерва);
- НПВС;
- Парацетамол (в/в);
- ТЦА;
- Антikonвульсанты;

# Трициклические антидепрессанты

Амитриптилин, имипрамин	10–25 мг; наращивают по 10–25 мг/нед до дозы от 75 до 150 мг на ночь	Выраженное холинолитическое действие, нельзя использовать в пожилом возрасте
Дезипрамин, нортриптиллин	25 мг утром или на ночь; наращивают по 25 мг/нед до 150 мг/сут	Менее выраженное холинолитическое действие

- Воздействуют на уровне спинного мозга ингибируя обратный захват норадреналина и серотонина;
- Агонизм H1-гистаминовых рецепторов – седация;
- Потенцируют действие наркотических и ненаркотических анальгетиков;
- Эффективны у пациентов с острой болью;
- Тимолептический эффект (улучшают настроение);

# Антиконвульсанты (противоэпилептические препараты)

Карбамазепин (Финлепсин)	200 мг/сут, наращивают по 200 мг/нед до 400 мг 3 р/сут (1200 мг/сут)	головокружение, диплопия, тошнота, апластическая анемия
Габапентин	100–300 мг на ночь, наращивают по 100 мг каждые 3 дня до 1800–3600 мг/сут на 3 приёма	сонливость, утомляемость, головокружение, тошнота, седация,
Прегабалин (лирика)	75 – 600 мг/сут	Лучше переносится, быстрое эффективное достижение эффекта, головокружение и сонливость

- стабилизация нейрональных мембран за счет снижения активности  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  каналов;
- активизация ГАМК-системы;
- ингибирование NMDA-рецепторов (блокада  $Ca^{2+}$ , снижение уровня глутамата);

# Кетамин и лидокаин в лечении нейропатической боли

- Внутривенное введение лидокаина (0,5 – 1 мг/кг) и кетамина (5-10 мг/час) снижает болевой синдром при травме спинного мозга (в сочетании с в/в опиоидами) (уровень II);
- Периоперационная эпидуральная анальгезия снижает случаи тяжелых фантомных болей в конечностях (уровень III-2);
- Кетамин и лидокаин снижают постампутационные боли в культе (уровень II);
- Кетамин в сочетании с опиоидами, антиконвульсантами снижает фантомные боли в конечностях (уровень II);

# Кетамин

- Антагонист NMDA-рецепторов;
- Оказывает свое действие после их возбуждения;
- Снижает феномен «wind up» на уровне спинного мозга;
- Устраняет вторичную гипералгезию, аллодинию, стимулзависимую; боль;
- Снижает потребность в опиоидах;
- Применяется совместно с опиоидами и восстанавливает анальгетический потенциал последних;
- В субанестетических дозах (5-10 мг/час) не угнетает дыхание;

# Клонидин

- Центральный  $\alpha_2$ -агонист адренорецепторов;
- Модулирующее действие на уровне ЗРСМ;
- Не используется в качестве моноанальгетика;
- Наиболее ценным свойством является его способность снижать толерантность к опиоидной аналгезии;



# Другие адьюванты

- Центральные миорелаксанты - тизанидин (сирдалуд - агонист  $\alpha_2$  – адренорецепторов), баклофен(активатор ГАМК-системы), мидокалм (блокатор  $Na^+$ каналов) – соматогенные и нейропатические боли, сопровождающиеся мышечным спазмом;
- Бензодиазепины – феназепам – анксиолитический противосудорожный эффект, в сочетании с тизанидным, анаприлином и amitriptилином уменьшает или устраняет каузалгическую и спастическую боль после ампутации конечности;
- Анаприлин - механизм неясен, возможен мембраностабилизирующий эффект;

# Заключение

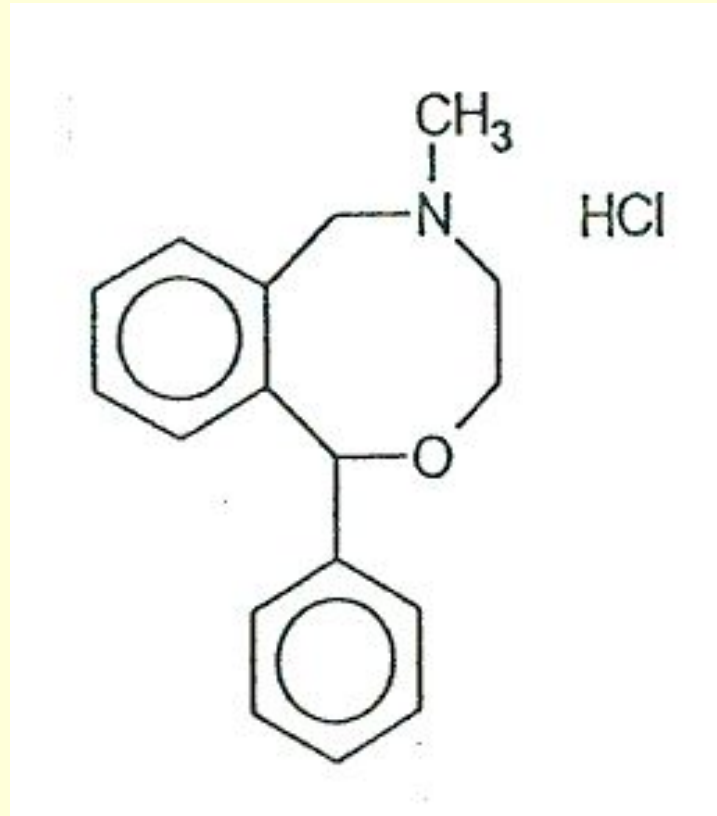
- Общим принципом послеоперационного обезболивания следует считать применение сбалансированной аналгезии
- Соблюдение принципа упреждающей аналгезии предусматривает предотвращение формирования центральной сенситизации использованием подходящего обезболивания в пред-, интра- и послеоперационном периоде, позволяя достичь более эффективной аналгезии после операции меньшими дозами анальгетиков
- Сбалансированная аналгезия сокращает время выздоровления.
- Индивидуальный подбор лекарственных средств, основанный на клинко-патофизиологической характеристике, может обеспечить рациональную терапию в каждом конкретном случае

## Комбинированная адьювантная терапия

- Препараты двойного действия, такие как трициклические антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин) и **венлафаксин**, (комбинация антидепрессантов с серотонинергическим и норадренергическим эффектом), продемонстрировали большую эффективность лечения по сравнению с антидепрессантами, действующими преимущественно на одну нейромедиаторную систему
- Мета-анализ 25 двойных слепых исследований выявил более высокую эффективность антидепрессантов двойного действия (кломипрамин и амитриптилин) по сравнению с трициклическими антидепрессантами моноаминергического действия (имипрамин, дезипрамин) и селективными ингибиторами серотонина (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, циталопрам)
- Двойное воздействие на серотонин и норадреналин обуславливает более выраженный эффект и при лечении хронической боли. Как серотонин, так и норадреналин вовлекаются в контроль боли через нисходящие пути болевой чувствительности. Это объясняет, почему большинство исследователей обнаруживают преимущество антидепрессантов с двойным действием для лечения хронической боли.
- Точный механизм действия, путем которого антидепрессанты вызывают анальгетический эффект, остается неизвестным. Тем не менее антидепрессанты с двойным механизмом действия обладают более длительным обезболивающим эффектом, чем антидепрессанты, которые воздействуют только на одну из аминергических систем.

# Нефопам

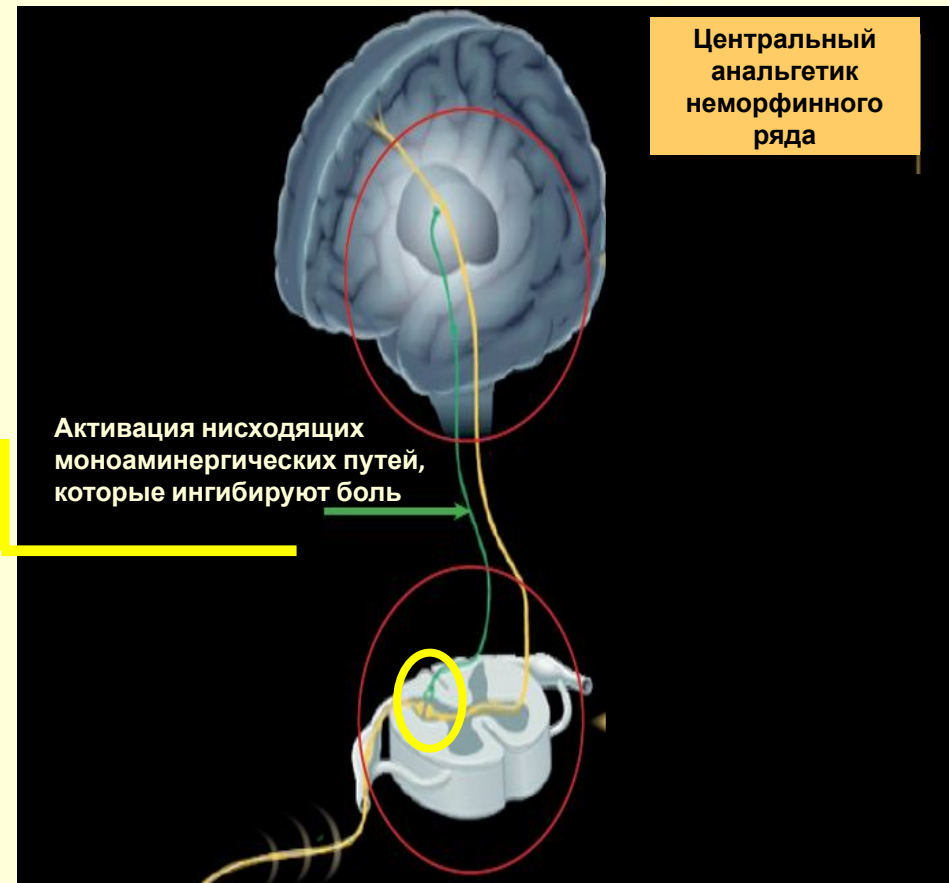
оригинальная молекула



*Нефопам гидрохлорид*

# Как АКУПАН® контролирует боль?

- **АКУПАН** обладает центральным механизмом действия
  - Акупан активирует ингибирующие нисходящие пути
  - Акупан – анальгетик неморфинного ряда
- **АКУПАН** расширяет моноаминергическую активность
  - Акупан ингибирует обратный захват NA, 5-НТ, затем увеличивает NA, 5-НТ
  - Акупан действует через адренергические  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ , допаминергические  $D_2$ , серотонинергические  $5\text{-НТ}_{1B}$  и  $5\text{-НТ}_{2C}$
- **АКУПАН** не взаимодействует с противорвотными средствами
  - На эффективность Акупана не влияет сетрон (антагонист  $5\text{-НТ}_3$ )

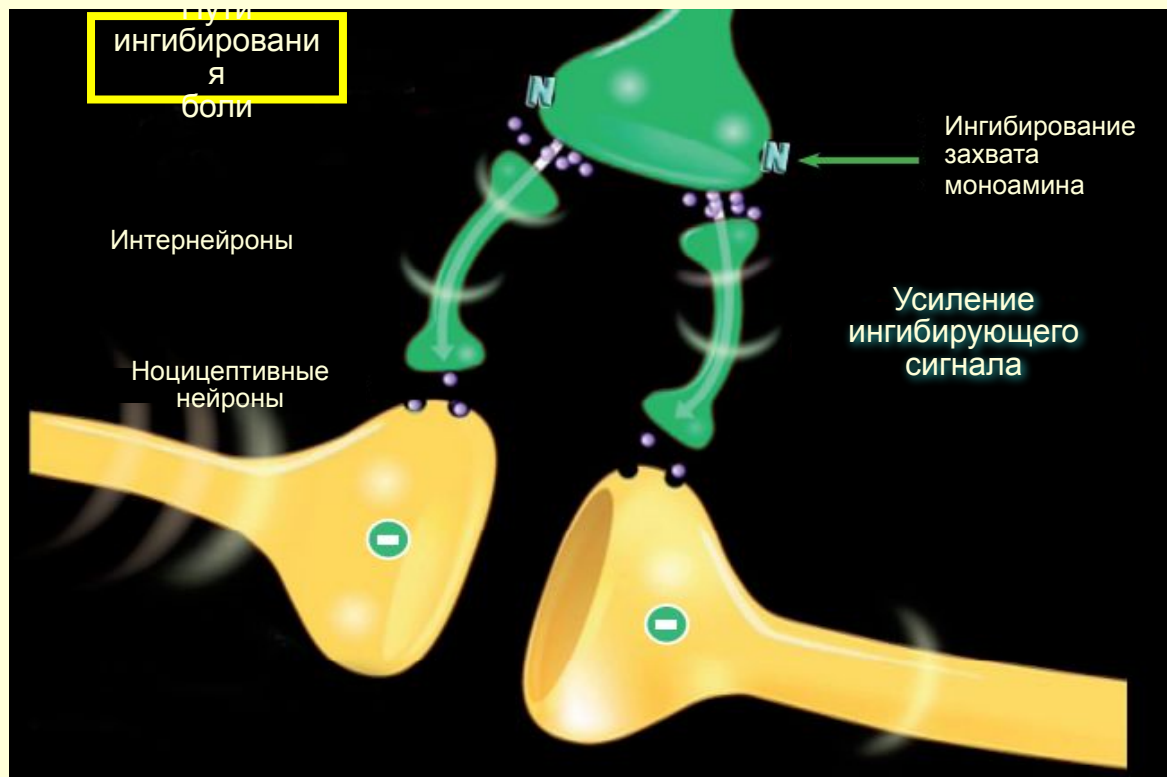


NA - норадреналин, 5-НТ - серотонин, D - допамин

# Как АКУПАН® контролирует боль?

АКУПАН® активирует нисходящие моноаминергические пути, которые ингибируют боль

□ « Не единственный механизм, лежащий в основе анальгетического эффекта нефопама» *Rosland 1990*



# Как АКУПАН® контролирует боль?

Исследование Girard \* 2006 г. => аффинность рецепторов

- **АКУПАН® активирует адренергические, допаминергические и серотонинергические пути через:**
  - Адренергические  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$
  - Допаминергические  $D_2$
  - Серотонинергические 5-НТ<sub>1В</sub> and 5-НТ<sub>2С</sub>
- **Не действует на:**
  - Допаминергические  $D_1$
  - Серотонинергические 5-НТ<sub>1А</sub>, 5-НТ<sub>2А</sub>, 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub>

# Акупан®\_ Режим дозирования

- Дозу необходимо **подбирать** в зависимости от интенсивности послеоперационной боли.

- **Внутримышечное введение:**

Акупан внутримышечно вводится глубоко.

Обычно рекомендуемая доза – 20 мг/инъекция.

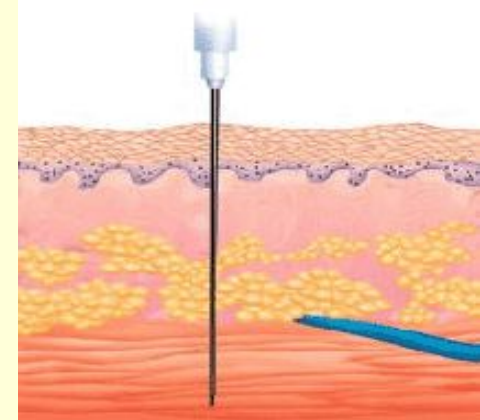
При необходимости введение повторяют **каждые 6 часов, не превышая общую дозу 120 мг/24 часа.**

- **Внутривенное введение:**

Акупан вводится в виде **медленной в/в перфузии**, в течение **15 минут**, при этом пациент должен находиться в лежачем

положении для предотвращения нежелательных побочных эффектов (тошнота, головокружение, потоотделение).

Обычно рекомендуемая однократная доза – **20мг/инъекция**, при необходимости введение повторяют **каждые 4 часа, не превышая общую дозу 120 мг/24 часа.**





# Акупан®\_ Противопоказания

- Гиперчувствительность к нефопаму или другим компонентам
- **Дети младше 12 лет, *из-за отсутствия клинических исследований***
- **Судороги или наличие судорожных расстройств в анамнезе**
- Риск задержки мочи, связанный с уретропростатическими нарушениями
- Риск остроугольной глаукомы
- Беременность и период кормления грудью

# Акупан® \_ взаимодействие

## Противопоказанные комбинации:

- Некоторые побочные эффекты Акупана могут усиливаться при приеме **симптоматических или антихолинергических** средств, в частности:
  - Спазмолитиков на основе атропина
  - Антихолинергических антипаркинсонических препаратов
  - Антидепрессантов на основе имипрамина и фенотиазиновых нейролептиков
  - Н1-антигистаминных препаратов
  - Дизопирамида

## С осторожностью применять в комбинации с:

- Алкоголем (усиление седации)
- Другими успокаивающими средствами (морфиноподобными, нейролептиками, барбитуратами, БДЗ, анксиолитиками...)



Дозирование  
**Режимы дозирования МА разрешенных в РФ**  
**(на основании инструкций)**

Препарат	Применение и концентрация. %	Начало действия и продолжительность	Максимальная доза
Бупивакаин	Инфильтрация (0,25-0,75). Эпидурально (0,25-0,75). Спинально (0,5). Блокада нервов (0,25-0,5)	Медленно/3-12 ч. Более низкие концентрации короче	150 мг. Для спинальной 20 мг. Эпидурально разовая – 150 мг, суточная 400 мг.
Ропивакаин	Инфильтрация (0,75). Эпидурально (0,75-1). Спинально (0,5). Блокада нервов (0,75)	Медленно/3-6 ч	225 мг (300 мг для сплетений). Для спинальной 20 мг. Продленная – 28 мг/час
Левобупивакаин*	Инфильтрация (0,25). Эпидурально (0,5-0,75). Спинально (0,5). Блокада нервов (0,25-0,5)	Медленно/3-12 ч. Более низкие концентрации короче	150 мг. Для спинальной 15 мг Эпидурально разовая – 150 мг, суточная 400 мг.
Лидокаин	Инфильтрация (0,5-1). Эпидурально (1-2). Блокада нервов (1-1,5)	Быстро/60-120 мин	300 без адреналина. (400 для блокады нервов) 600 с адреналином

# Адьюванты

- Вазоконстрикторы
- Изменение плотности растворов
- Алкалинизация
- Смеси анестетиков
- Опиоиды
- $\alpha_2$ -адреноагонисты (клофелин)
- антихолинергические препараты (неостигмин)
- антагонисты NMDA (кетамин)