

Патофизиология боли



Понятие боли

- Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани» – это определение боли, рекомендуемое Международной ассоциацией по изучению боли. Задачей анестезиологов является ее устранение.
- Боль всегда **субъективна**. Восприятие боли каждым индивидуумом основано на личном опыте, связанным с повреждением в раннем периоде жизни;
- Боль является таким опытом, который связан с действительным или потенциальным повреждением тканей.

Виды болевого синдрома

- **Острая боль** - нормальное, предсказуемая физиологическая реакция на неблагоприятные химические, термические, механические повреждающие стимулы, связанные с хирургическим вмешательством, травмой или острым заболеванием, играет сигнальную роль.
- **Хроническая боль.** Утрачивает сигнальную роль и приобретает значение самостоятельной патологии. 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

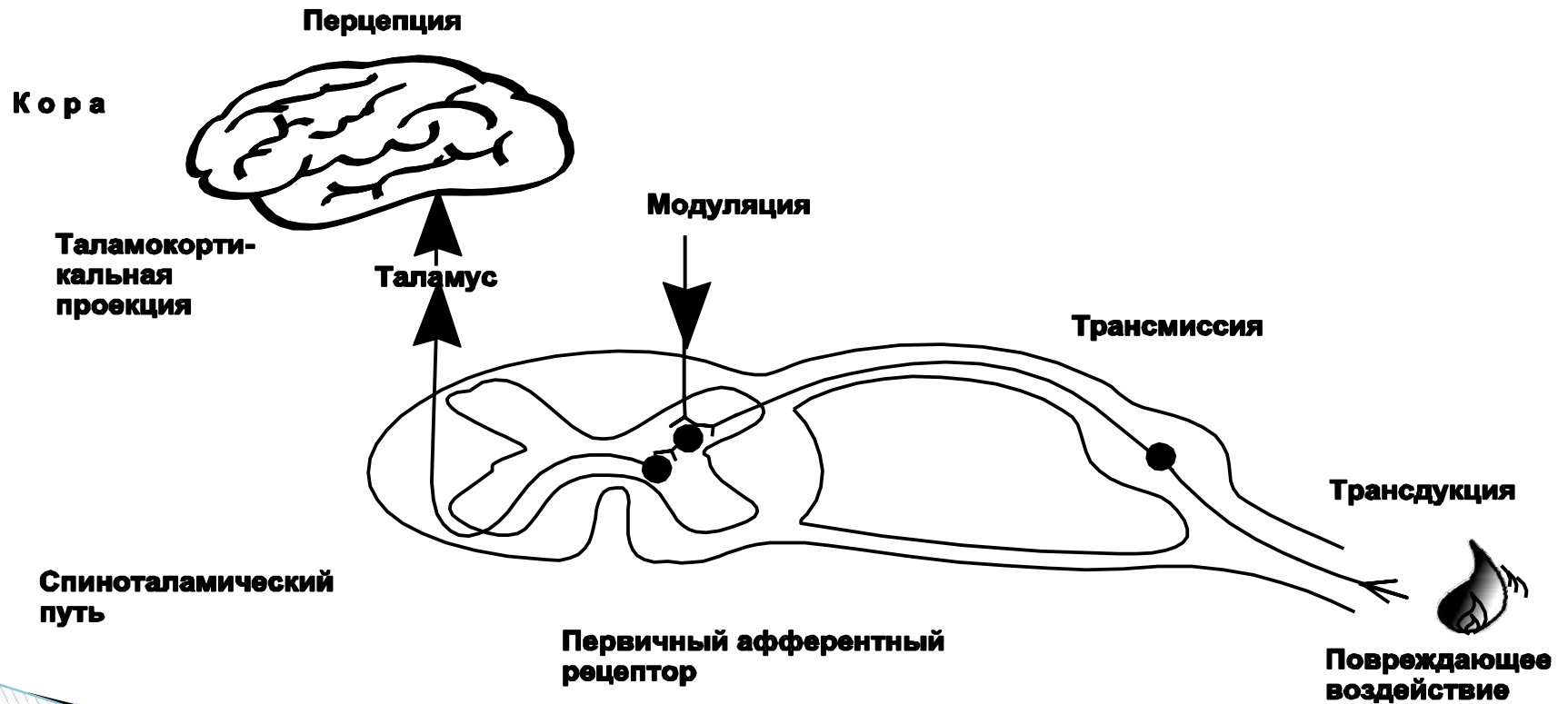
Влияние болевого синдрома на органы и системы

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

Отраженные боли

Уровни проекции	Орган
С 3-4	диафрагма
Th 4-5	Сердце - пищевод
Th 7-8	Желудок – поджелудочная железа
Th 9	Желчный пузырь, печень
Th 10	Тонкая кишка
Th 11	Толстая кишка
Th 12 – L1	Мочевой пузырь
Th 12 – L1	Почки, яички

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



Характеристика нейропатической и ноцицептивной боли

<p>Ноцицептивная боль - простая неосложненная, характерна для развития острого болевого синдрома</p>		<p>Нейропатическая боль – патологическая, характерна для развития хронической боли</p>	
<p>связана с</p> <ul style="list-style-type: none"> -раздражением периферических нервных окончаний при наличии очага повреждения или патологического процесса в тканях или органах, -повреждением клеточных мембран и выделением периферических медиаторов боли и воспаления (главные из них - простагландины и кининоподобные пептиды), -обычно реагирующая на НСПВП и / или опиаты. 		<p>связана с аномальной обработкой сенсорной информации от периферической или центральной нервной системы.</p> <p>лечение обычно включает в себя адьювантную терапию.</p>	
<p>Соматические боли</p> <p>Возникает из костей, суставов, мышц, кожи или соединительной ткани. Как правило, пульсирующая и хорошо локализованная.</p> <ul style="list-style-type: none"> - глубокая - поверхностная 	<p>Висцеральная боль</p> <p>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>	<ul style="list-style-type: none"> · Централизованно генерируемая боль · Деафферентация: Повреждение периферической или центральной нервной системы: Фантомные боли (поражение нервного ствола), жгучие боли ниже уровня повреждения спинного мозга . · Боль, поддерживаемая симпатической нервной системой: болевой синдром, связанный с рефлексом симпатической дистрофии (комплексный региональный болевой синдром) 	<p>Периферически генерируемая боль</p> <ul style="list-style-type: none"> · Болезненные полиневропатии: диабетическая, алкогольная нейропатия, синдром Гийена-Барре. · Болезненные мононейропатии: компрессия, ущемление нервных корешков, невралгии тройничного нерва.

Нарушения чувствительности при нейропатической боли

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

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
Тканевые (выделяются при повреждении клеток)	серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландины, ионы K ⁺ и H ⁺ , АТФ, лейкотриены, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, эндотелин	активируют концевые разветвления немиелинизированных волокон и вызывают импульсную активность в высокопороговых кожных, висцеральных и мышечных афферентах) Простагландины (E2) усиливают эффект ноцицептивного воздействия (сами не вызывая боли), сенсибилизируют ноцицепторы к аллогенам.
Плазменные	брадикинин, каллидин	A δ -, C-волокна
Нейрогенные (выделяющиеся из нервных окончаний)	субстанция P, глутамат	Содержатся в сенсорных нейронах спинномозговых ганглиев, синаптический передатчик в нейронах заднего рога спинного мозга

Классификация ноцицепторов, участвующих в процессе трансдукции

Типы рецепторов	Стимул	Типы волокон	Скорость передачи (м/с)	Типы рецепторов
Механический	Механический и термический	A δ - волокна	2-30 м/с (миелинизированные)	Механический
Механо-термический	Механический и термический	A δ - волокна	2 - 30 м/с (немиелинизированные)	Механо-термический
Полимодалный	Механический, термический и химический	C-волокна	0,2-2 м/с (немиелинизированные)	Полимодалный

Трансмиссия - проведение возникших импульсов по системе чувствительных нервных волокон и путей в ЦНС

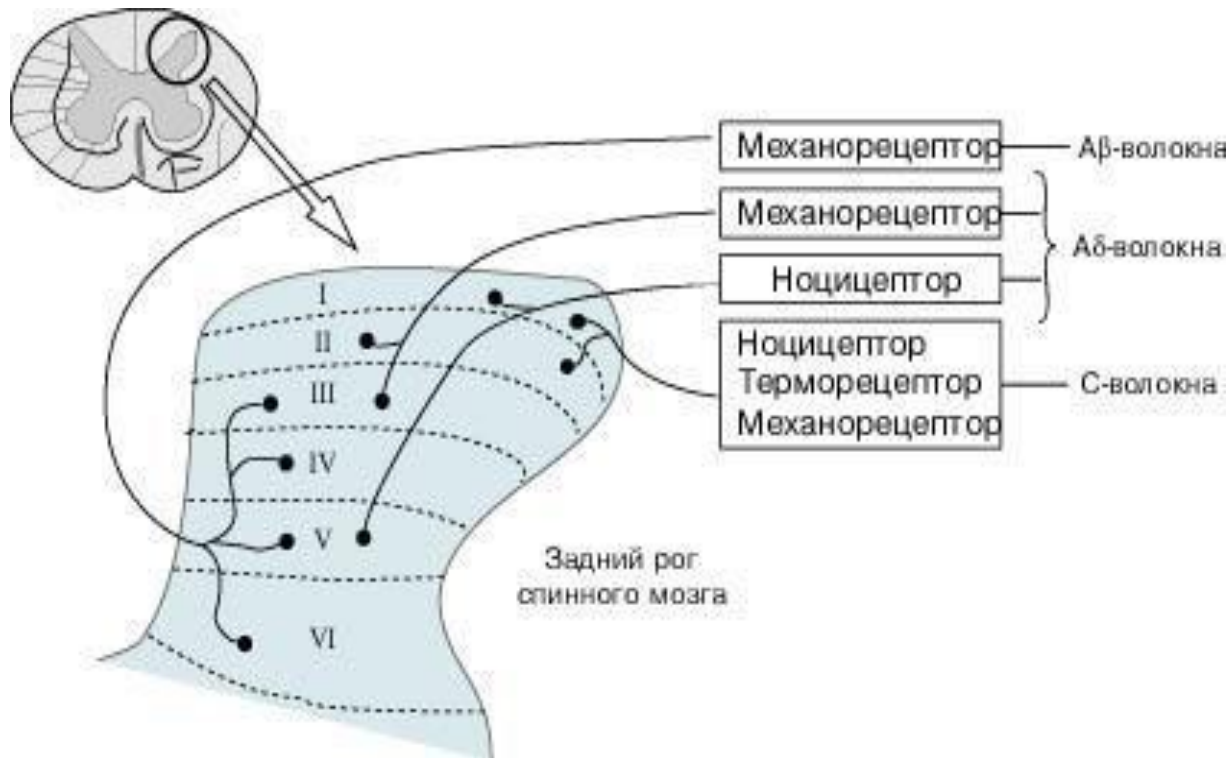
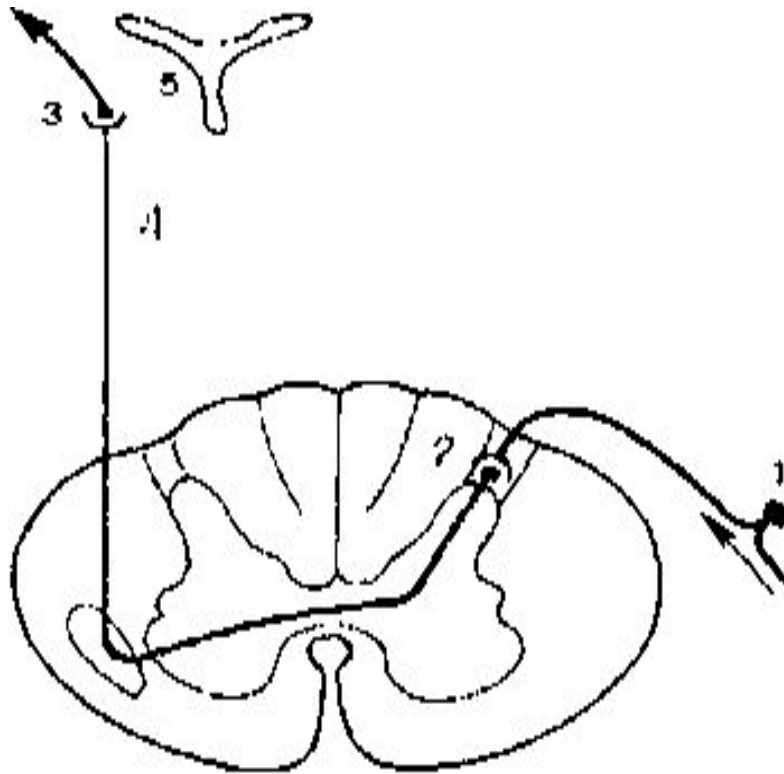
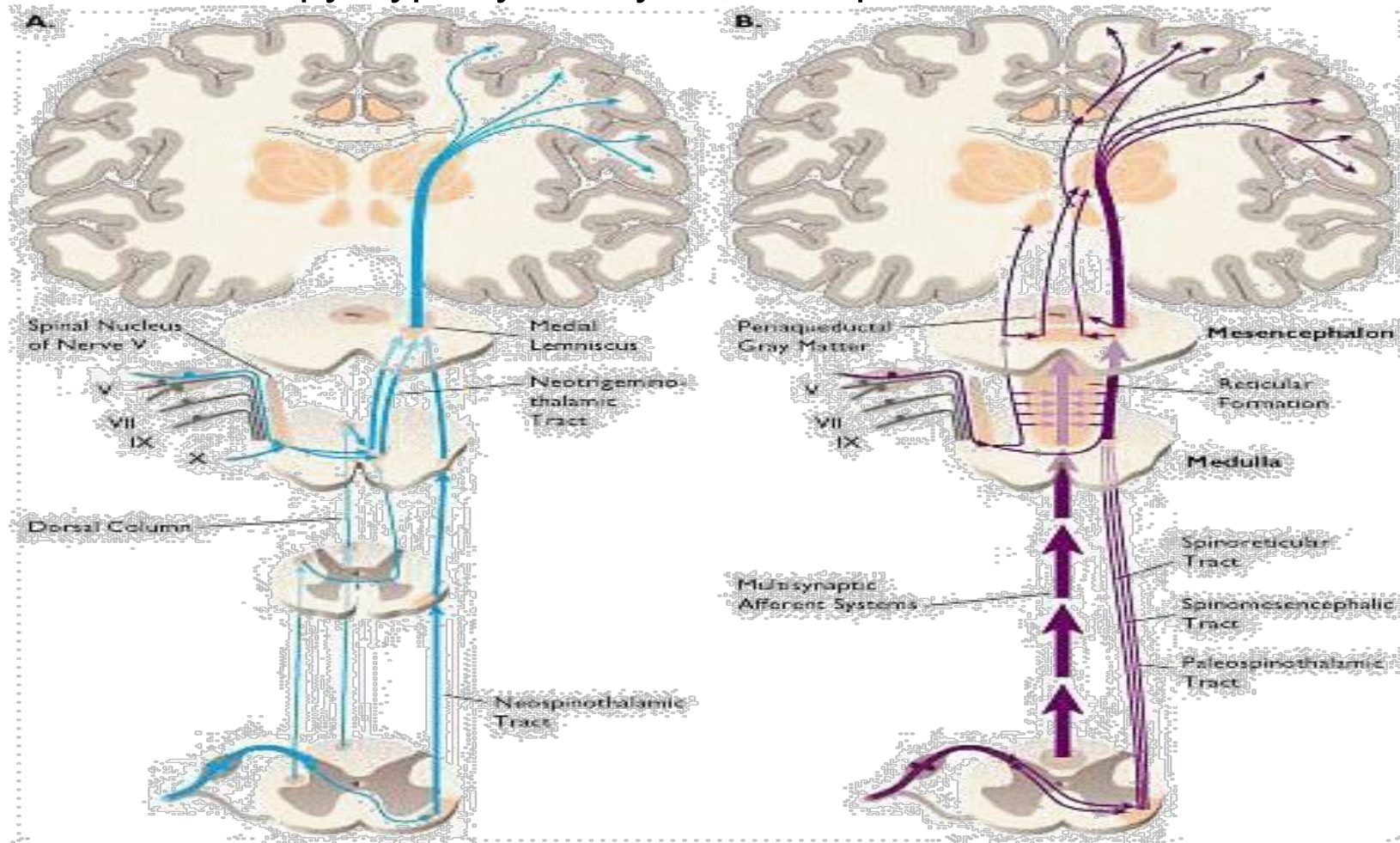


Схема хода волокон поверхностной чувствительности (боль, температура, частично тактильные ощущения (по М. М. Одинаку):



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

Структуры, участвующие в проведении боли



Характеристика лемнисковой и экстралемнисковой системы

Лемнисковая

1. Точная локализация прикосновения
2. Точная дискриминация интенсивности раздражения
3. Не отвечает за интерпретацию болевого синдрома, а только различает и локализует его

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 рецептерных полей и локализации; скорость проведения (преимущественно С-волокна)
2. Конечная проекция в коре головного мозга билатеральная, распределенная диффузно по всей поверхности коры
- 3.

Модуляция

- Модуляция
 - Периферическая сенситизация
 - Центральная сенситизация
 - Взвинчивание

Патофизиологические механизмы формирования острого и хронического болевого синдрома

Характерной чертой болевого синдрома является феномен **периферической и центральной сенситизации**, сопровождающиеся развитием **первичной и вторичной гипералгезии**

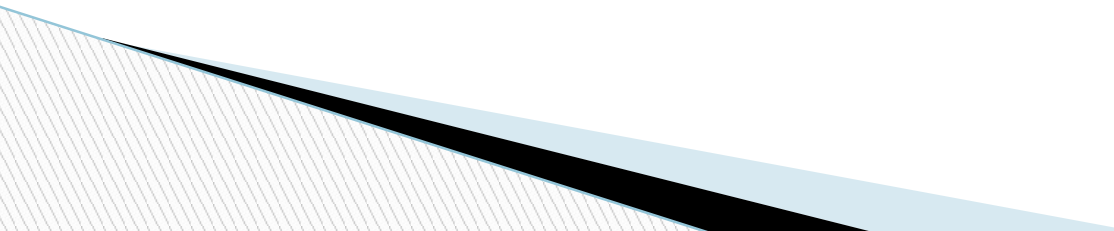
Периферическая сенситизация

- Лежит в основе формирования острой боли и развития первичной гипералгезии
 - Механическое, химическое, термическое повреждающее воздействие
 - Высвобождение PGE2 и других БАВ
- Снижение порога возбуждения
- Резкое возрастание ответа ноцицепторов **на повреждающие стимулы**
- Затрагивает только область поврежденной ткани

Механизмы развития периферической сенситизации

- **1. Прямое воздействие** интенсивным сдавливанием и последующим повреждением клетки
- Повреждение клетки индуцирует снижение рН (H⁺) и ведет к высвобождению K⁺ и синтезу простагландинов и брадикинина, которые увеличивают чувствительность терминалей к брадикинину и другим больпродуцирующим субстанциям
- **2. Вторичная активация.** Импульсы, генерируемые в возбужденных терминалях распространяются не только в спинной мозг но так же и в окружающие терминали, где они индуцируют высвобождение пептидов, включающих субстанцию P
- Субстанция P вызывает вазодилатацию и нейрогенное воспаление (отек, едема) с последующим накоплением брадикина.
- Субстанция P так же вызывает высвобождение гистамина из тучных клеток и серотонина (5HT) из тромбоцитов

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
- 

Механизмы развития центральной сенситизации

Повреждение C- волокон → высвобождение глутамата и субстанции P → связывание с NMDA-рецепторами клеток заднего рога спинного мозга

вторичный связующий каскад:

□ гипервозбуждение нейронов ЗРСМ

□ ↑ возрастание ответа из зоны повреждения и соседней области

□ “вторичная гипералгезия”

□ аллодиния”

□ (феномен **wind-up** (взвинчивание) - воспринимаемые мозгом ноцицептивные импульсы интерпретируются как более мощные при меньшей ноцицептивной стимуляции)

□ sprouting (неноцицептивные стимулы с A β волокна проецируются на 2-е нейроны посредством поврежденного C-волокна и воспринимаются как ноцицептивные стимулы). Данный феномен связан с извращенным влиянием GABA (см. ниже). В норме активация GABA-рецепторов нейрона ведет к массивному поступлению хлора и его гиперполяризации с нарушением

□ формирования возбудительности

Аллодиния

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

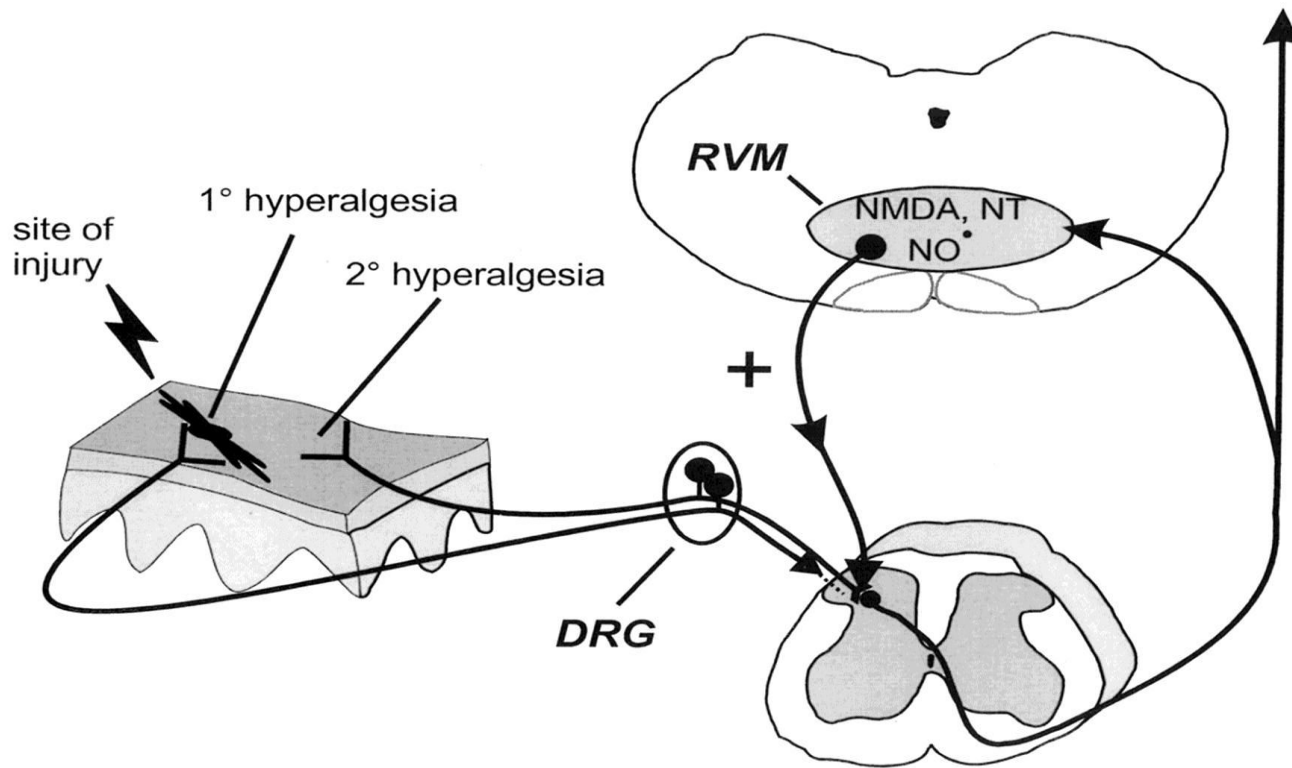
Механизмы формирования вторичной гипералгезии (феномен wind up (взвинчивания))

- Длительная ноцицептивная стимуляция пресинаптических терминалей
- Постоянное воздействие глутамата и субстанции P на AMPA и нейрокининовые рецепторы
- Выход Mg^{2+} из заблокированных NMDA рецепторов и поступление Ca^{2+} в клеточную мембрану постсинаптической клетки (в нейрон 2-го порядка)
- Активация свободного радикала NO
- Преобладающее влияние субстанции P нивелирует тормозное действие эндогенных опиоидов на пресинаптическую мембрану, что лежит в основе формирования толерантности к эндогенным опиоидам

Нейропластичность

- В основе **центральной нейропластичности** лежит разрастание нервных окончаний, увеличение числа возбужденных NMDA-рецепторов, ведущих к расширению сенсорной чувствительности
- Возрастает эмоциональный компонент боли при расширении каналов связи за счет разрастания ноцицептивных нейронов в области ретикулярной формации
- Сигналы, поступающие в кору головного мозга становятся разветвленными и боль характеризуется как диффузная и трудная для локализации
- Избыточное высвобождение глутамата в поврежденных клетках может вызывать избыточную постсинаптическую стимуляцию NMDA-рецепторов смежных клеток, вызывающих их повреждение. Это явление развивается в задних рогах спинного мозга при персистирующей болевой стимуляции
- Вышележащие ноцицептивные структуры оказывают облегчающее влияние на проведение ноцицептивных импульсов нижележащими отделами

Формирование вторичной гипералгезии, нейропластичности



Отделы ЦНС, участвующие в восприятии боли (перцепция)

- **Ретикулярная формация** (неспецифическая сенсорная система) проходит в составе спиноретикулярного тракта и придает аффективно-эмоциональную окраску болевым сигналам, идущим по неспецифическому передне-латеральному тракту, путем проведения афферентной информации к лимбической системе.
- **Ядра таламуса** (III нейроны спиноталамического пути):

Специфические ядра – латеральная группа получают проекции от неоспино-таламического пути (n. ventralis posterior lateralis – туловище, n. ventralis posterior medialis - лицо).

Неспецифические ядра – интраламинарные (internal medullary lamina), медиальные ядра - medial nucleus. Сигналы от спинного мозга приходят сюда непосредственно по палеоспиноталамическому тракту и непрямо по спиноретикулярному.

Отделы ЦНС, участвующие в восприятии боли (перцепция) (структуры лимбической системы и коры ГМ)

- **Поясная извилина** - служит проводником сообщений и от нижележащих отделов внутренней лимбической системы с корой ГМ
- **Гипоталамус**, участвует в управлении центром вегетативной нервной системы, эмоциональными реакциями и поведением в ответ на болевое воздействие
- **Миндалина** - формирование эмоциональной составляющей
- **Гиппокамп** - формирование долгосрочной памяти
- **Фронтальная кора** - формирование мотивации избавления от болевых ощущений
- **Базальные ганглии** - подавление нежелательной мышечной активности и неконтролируемых движений на боль.
- **Предцентральная извилина** - формирование адекватных защитных реакций организма в ответ на боль
- **Постцентральная извилина** - соматосенсорный центр коры ГМ, осознание человеком болевого ощущения, формирования **перцептуального** компонента боли
- **Префронтальная извилина** - формирование мотивации избавления от болевых ощущений

Структуры эндогенной антиноцицептивной системы

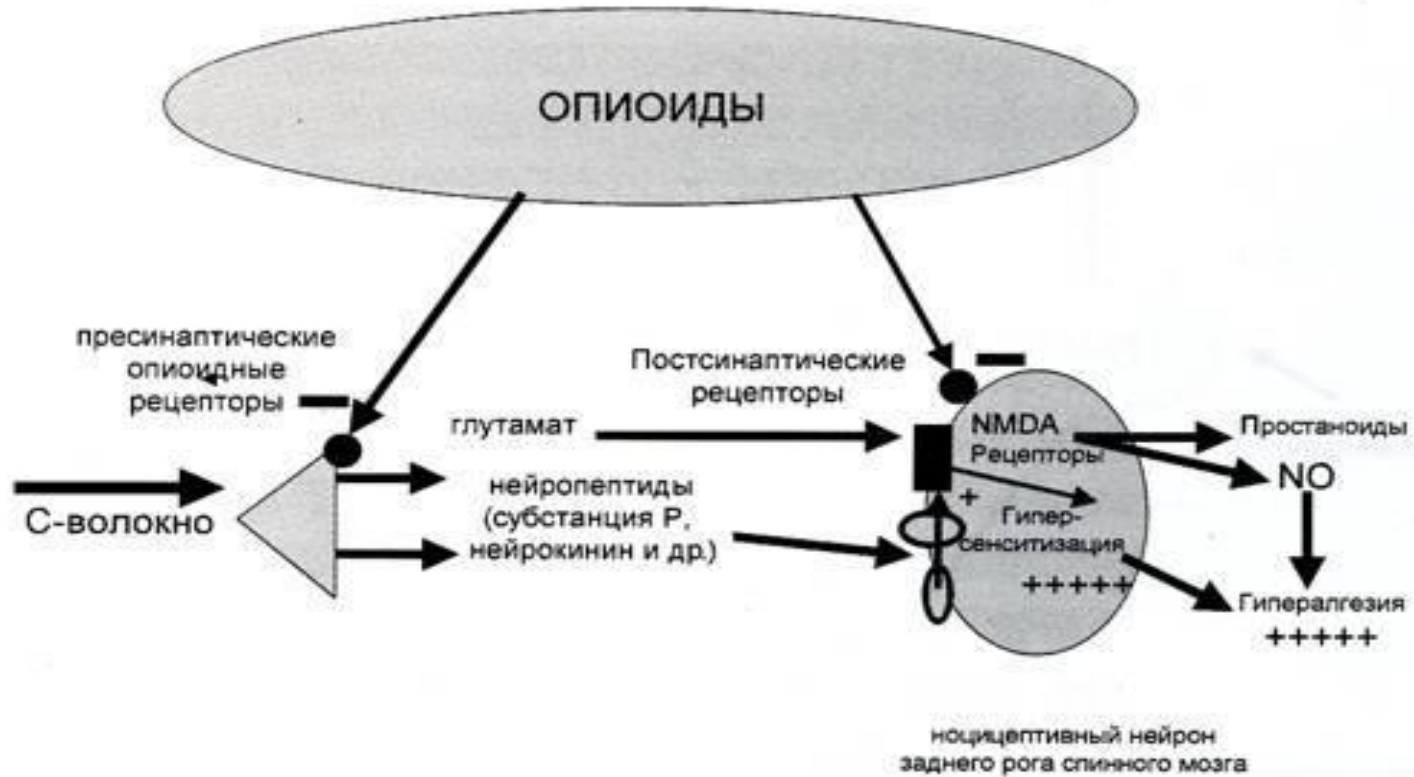
- В процессе трансмиссии болевая импульсация может подвергаться модуляции, за счет активации эндогенной антиноцицептивной системы, направленной на торможение афферентного болевого потока.
- Антиноцицептивные субкортикальные структуры, включают:
 - **орбитальная и фронтальная области коры ГМ** (постоянное активирующее влияние на подкорковые антиноцицептивные структуры);
 - компоненты лимбической системы (ядра миндалины, гиппокампа, гипоталамуса);
 - **ядра таламуса** (задняя группа);
 - покрывка **моста** (locus coeruleus, парабрахияльное ядро)
 - околотоводопроводное вещество **среднего мозга**;
 - ядра **ретикулярной формации** ствола ГМ;
 - большое ядро шва **вентрального отдела ствола ГМ**;
 - **желатинозная субстанция** – вставочные нейроны во II пластине Рекседа ЗРСМ.

Эндогенная опиоидная система.

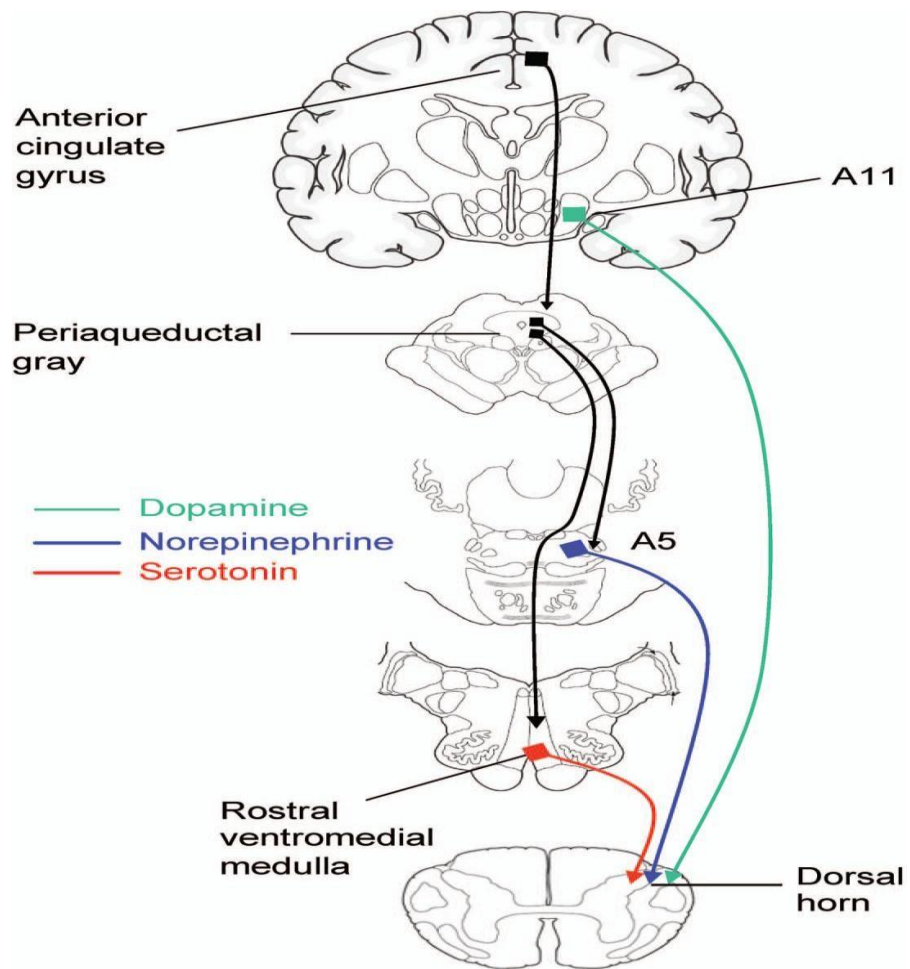
Эндогенные опиаты, их взаимодействие с различными типами опиоидных рецепторов

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

Механизм действия опиоидов



Моноаминаргическая нисходящая модулирующая система



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_{1B}, 2, и D₂/D₃ тормозные рецепторы
- Опосредованное действие. **Динорфин**, взаимодействующий со вставочными нейронами на уровне клеток заднего рога спинного мозга, стимулирует высвобождение GABA, ведущей к гиперполяризации II ноцицептивного нейрона ЗРСМ
- Интернейроны могут опосредовать модулирующий эффект моноаминов. Например **норэпинефрин** может оказывать антиноцицептивное действие через возбуждающие постсинаптические альфа₁-рецепторы, расположенные на GABA-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

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
- Периферическое повреждение нейрона (волокна) ведет к разрастанию клеток микроглии, высвобождающие нейротрофический фактор, способствующий разрастанию АТФ-стимулированных P2X4-рецепторов. Взаимодействие GABA с данными рецепторами приводит не к тормозной гиперполяризации а возбуждению клетки, что лежит в основе формирования стойкой нейропатической боли (феномен sprouting). Из тормозного нейротрансмиттера GABA становится возбуждающим

Теория воротного контроля (Melzack R. и Wall P.D., 1965)

- На нейроны желатинозной субстанции оказывают влияние нисходящие пути от таламуса, неноцицептивными воздействиями с афферентных $A\beta$ - волокон, ноцицептивными воздействиями с афферентных $A\delta$ - волокон
- Это ведет к затруднению проведения ноцицептивной импульсации через желатинозную субстанцию и уменьшению мощности потока импульсов, который пройдя через таламус и, достигнув коры, формирует ощущение боли.
- Если повышается активность С-волокон, то проведение возбуждения через желатинозную субстанцию облегчается.
- Теория воротного контроля боли объясняет, почему неболевые стимулы могут подавлять ответы нейронов заднего рога спинного мозга, передающих в мозг информацию о болевых стимулах – например при сдавлении поврежденного участка конечности, когда возбуждаются афферентные $A\beta$ - волокна
- В рамках данной теории можно объяснить высокую эффективность превентивно использованных анальгетиков по сравнению с теми же анальгетиками и в тех же дозах, но примененных у больного во время наибольшей выраженности болевого синдрома.

Современные принципы послеоперационной аналгезии



Нестероидные противовоспалительные средства

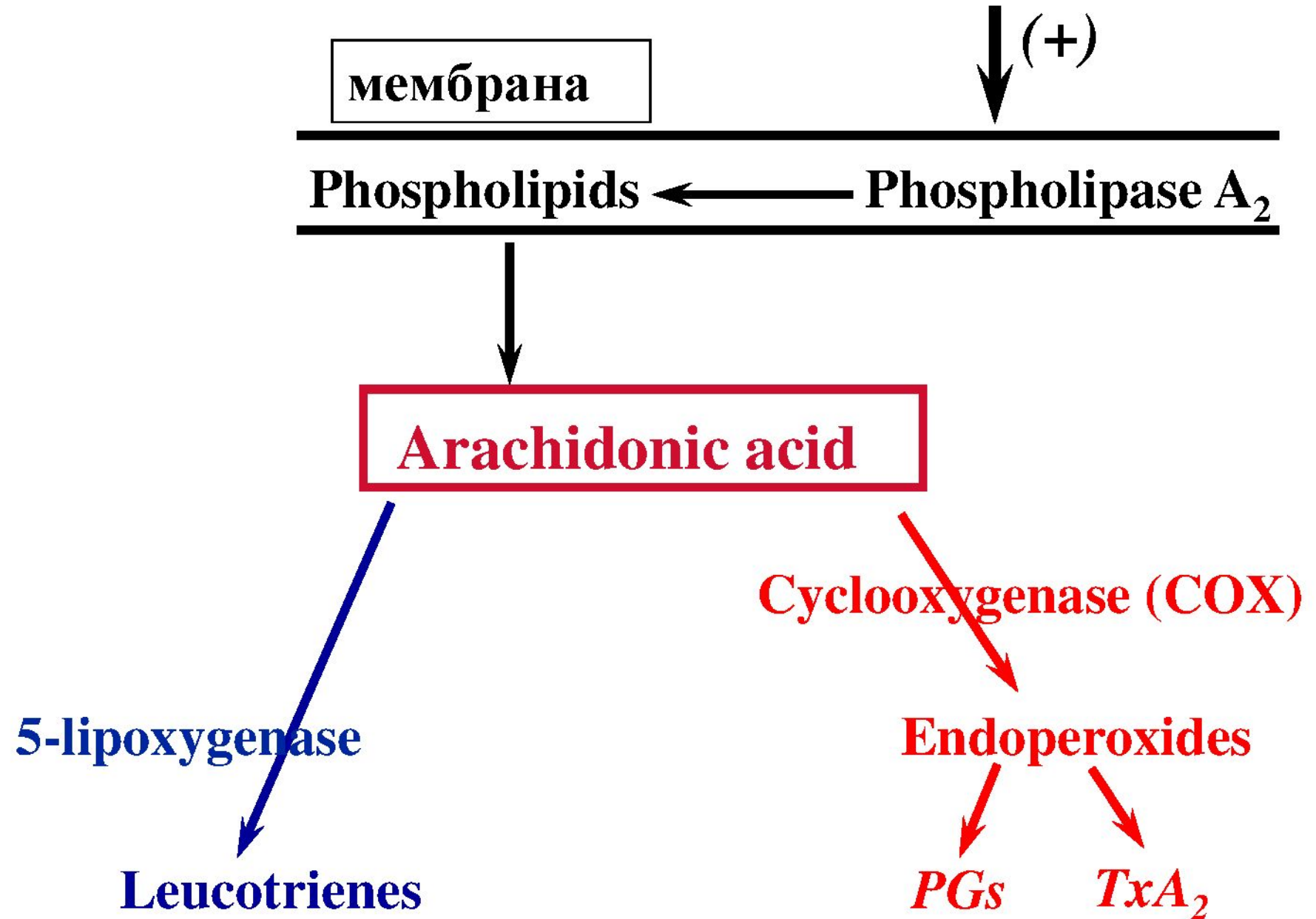
- НПВС оказывают влияние на периферическом (тканевом) уровне через подавление синтеза циклооксигеназы – фермента, участвующего в синтезе простагландинов (продукты арахидоновой кислоты), принимающие участие в воспалении), сенсibiliзирующие ноцицепторы
- НПВС оказывает противовоспалительный эффект и снижает чувствительность ноцицепторов к ноцицептивным стимулам (анальгетический эффект)
- Центральный эффект НПВС связан с дозозависимым угнетением таламического ответа на периферические ноцицептивные входы (**Jurna I., Brune K., 1990, Breivik H. 1995**), предотвращением повышения уровня простагландинов 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

PGI₂ (prostacyclin) (синтезируется COX₂):

Воспаление, эксудация, вазодилатация,
сенситизация ноцицепторов к БАВ, механическим стимулам
антиагрегация;

TxA₂ (синтезируется COX-1):

Агрегация тромбоцитов
Вазоконстрикция;

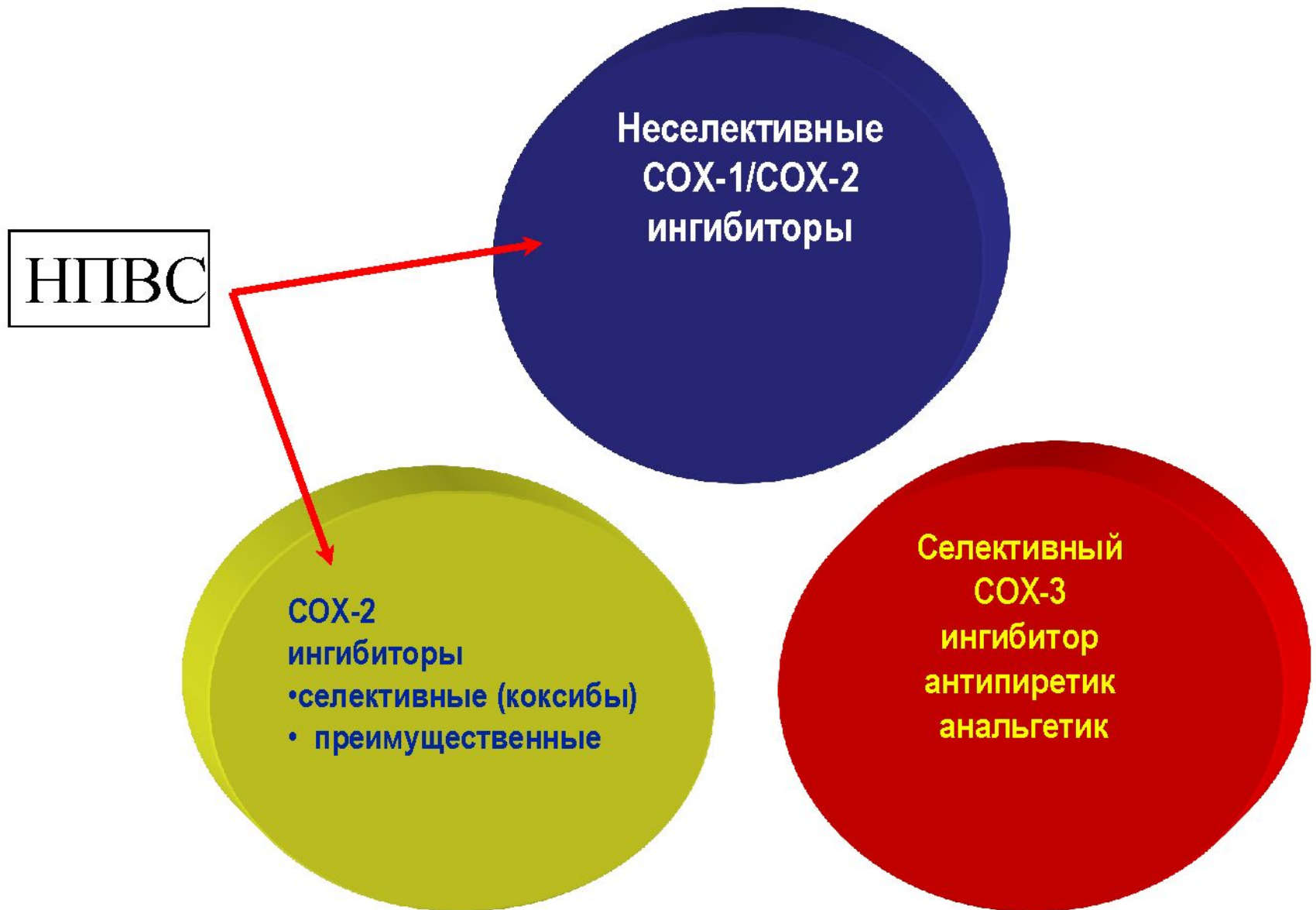
PGE₂ (синтезируется COX-1):

Защитное влияние на ЖКТ,
Стимулирует миометрий;

PGF_{2α} (синтезируется COX-1):

Стимулирует миометрий,
дилататор бронхов;

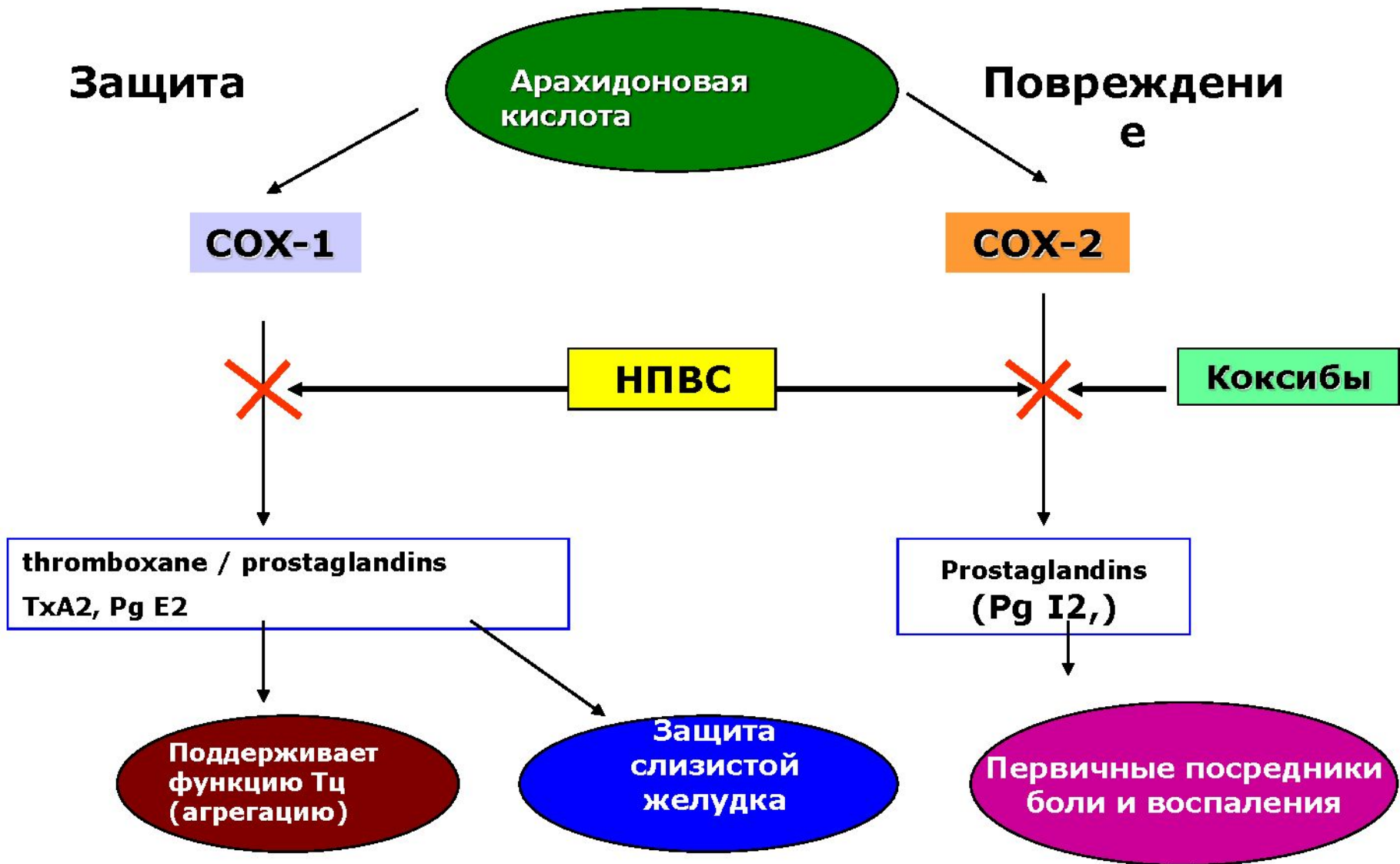
Классификация НПВС



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
Примерно равноценное ингибирование COX-1 и COX-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении COX-2	Набуметон, этодолак, мелоксикам, нимесулид
Выраженная селективность в отношении COX-2	Целекоксиб, рофекоксиб

Как работают НПВС



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^+ , отеки
- Поражение почек
- Поражение печени

Настороженность

- Астма (ингибирование $\text{PGF2}\alpha$)
- ЖК кровотечения/язвы (PGE)
- Коагуляционные нарушения
- Терапия варфарином (TxA2)
- Гипертензия,
- Сердечная недостаточность
- Прием диуретиков
- Почечная недостаточность, гентамицин, диуретики, дегидратация
- Печеночная недостаточность

Побочные эффекты НПВС (взаимодействие)

- снижают эффективность и повышают нефротоксичность петлевых диуретиков, аминогликозидов
- тормозят гипотензивное действие (β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента)
- усиливают действие 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
- использовать парацетамол в качестве альтернативного препарата или с целью уменьшения дозы НПВП

Ингибиторы COX-2:

аналогичные неблагоприятные последствия для преимущественных ингибиторов COX2
увеличивают риск тромбообразования (инсульт, инфаркт миокарда)!
небольшая разница в эффективности между НПВС
избегать аспирина у лиц <18 лет при вирусных заболеваниях (синдром Рейе)
пожилые - повышенный риск развития побочных эффектов

Продолжение терапии, если она эффективна, избегать по возможности.

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_g в таламических центрах
- Стимулирует выработку эндогенного динарфина 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)

Кеторолак трометамин

Особенности действия	Область применения, способы введения и дозы	Побочные эффекты
<ul style="list-style-type: none">- Наиболее мощная анальгетическая активность (30 мг кеторолака=12 мг морфина);- Низкое противовоспалительное действие; - Пик действия - через 1-2 ч после введения, длительность эффекта 4-6 ч	<ul style="list-style-type: none">- Лечение умеренной и сильной боли;- Per os, внутримышечно: 30-90 мг/сут; - В/в: 30 мг болюсно в течение не менее 15 с; непрерывное введение (после болюсного) - скорость инфузии составляет 5 мг/час на протяжении до 24 часов	<ul style="list-style-type: none">- Сочетание кеторолака с препаратами, имеющими высокую связь с белками плазмы, приводит к повышению их концентрации в крови и усилению взаимных эффектов (барбитураты, сердечные гликозиды); - Замедление выведения почками аминогликозидных и β-лактамных антибиотиков; - Высокий антикоагуляционный потенциал

Парацетамол – механизм действия

- Оказывает центральное действие;
- Селективно ингибирует синтез PG в ЦНС через COX-3;
- Метаболизируется в эндогенный каннабиоид и активизирует CB1 каннабиоидные 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 НСПВП и парацетамола, 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
- Nabumetone

Коксибы

- Коксибы – селективные COX-2 ингибиторы;
- Оказывают противовоспалительное, анальгетическое; антипиретическое действие;
- Могут вызывать бесплодие;
- Обладают высоким протромбогенным потенциалом и способствуют высокому сердечно-сосудистому риску:

(PGI₂ = антиагрегант (антитромботический эффект))

(TXA₂ = проагрегант (протромбогенный эффект))

- Ингибирование COX-2 ⇒ ↓ PGI₂
 - Коксибы не влияют, или мало влияют на синтез COX-1 ⇒ тромбогенный эффект (TXA₂) ⇒ ↑ риск ОИМ, инсульта
- Ульцерогенный потенциал мелоксикама, набуметона и нимесулида сохраняет свое значение

Наиболее широко применяемые коксибы

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

Кортикостероиды

- Редуцирует болевой синдром разными путями:
 - Противовоспалительное действие;
 - Уменьшает компрессию нервов;
 - Ингибирует спонтанное открытие 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 A2 в простогландиновом каскаде

Опиаты и опиоиды: терминология и классификация

Опиаты – производные опиумного мака:

- **натуральные опиумные алкалоиды:** морфин и кодеин, папаверин.
- **полусинтетические производные (дериваты):** героин, (Diacetylmorphine (Heroin)), омнопон.

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

Синтетические опиоиды:

Фенилпиперидины:

- Pethidine (Meperidine (промедол), дипидолор, демерол) и его производное – Diphenoxylate и Loperamide;
- Fentanyl и его производные – sufentanyl, remifentanyl и alfentanyl;

Фенилгептанон: Methadone и его производные Propoxyphene and Dextropropoxyphene;

Бензоморфаны: Pentazocine;

Морфинановые соединения и его производные: Levorphanol and Butorphanol;

Опиоидные рецепторы

- Опиоиды являются агонистами, частичными агонистами или конкурентными антагонистами главным образом 3-х типов рецепторов – μ (mu), κ (kappa) и δ (delta);
- Подтипы: μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 and δ_2 ;
- Опиоидные рецепторы неспецифичны, и при их активации опиоидным анальгетиком развивается не только аналгезия, но и целый ряд побочных эффектов;

Эффекты при стимуляции различных типов опиоидных рецепторов:

	μ receptor	κ receptor	δ receptor
Локализация	$\mu 1$ – супраспинальное $\mu 2$ - спинальное	$\kappa 1$ – спинальное $\kappa 3$ -супраспинальное	спинальное супраспинальное
Эффекты	Анальгезия($\mu 1, 2$) Депрессия дыхания ($\mu 2$) Седация $\mu 2$ Эйфория $\mu 2$ Миоз $\mu 2$ Психическая $\mu 2$ зависимость (сильная) Снижение перистальтики $\mu 2$	Спинальная анальгезия (слабая) Дисфория седация Психическая, физическая зависимость (слабая)	Спинальная анальгезия -сильная Аффективное поведение (супраспинально) Депрессия дыхания (слабая) Снижение перистальтики (слабое) Пристрастие (слабое)
Агонисты	Морфин, кодеин, фентанил, трамал(слабый), промедол	Пентазоцин	

Исходя из различного взаимодействия опиоидов с той или иной из субпопуляций опиоидных рецепторов: μ -, κ -, δ -, σ - опиоидные анальгетики разделяются на следующие 3 группы:

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

Полные агонисты

Стимулируют μ -рецепторы:

- μ_1 – Анальгезия, седация, эйфория;
- μ_2 – Депрессия дыхания, физическая зависимость;
- κ – спинальная анальгезия, депрессия дыхания;
- δ – 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), дипидолр;

Фармакологические эффекты опиоидов

ЦНС

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;

Дыхательная система

- Подавление кашля
(угнетение кашлевого центра 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 высвобождать 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 активность проявляет к μ -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;
3. Терминальные стадии рака;
4. Ожоговые больные;
5. Послеоперационные больные;
6. Висцеральные боли – легочная эмболия, плевриты, острые перикардиты;
7. Почечная колика;
8. Акушерское обезболивание;
9. Эпидуральная аналгезия;

Морфин – противопоказания

- Две крайности в возрасте (старческий возраст и детский возраст до 2 лет);
- Бронхиальная астма;
- Дыхательная недостаточность – эмфизема легких;
- Ранение сердца;
- Шок и артериальная гипотензия;
- Клиника острого живота неясной этиологии;
- Внутрочерепная гипертензия;
- Почечная, печеночная недостаточность, гипотиреозидизм;
- Неуравновешенные субъекты;

Другое терапевтическое применение

- Премедикация перед анестезией;
- Компонент сбалансированной аналгезии и анестезии;
- Острая левожелудочковая недостаточность, сопровождающаяся гипертензией;
- Кашель – не используется (применяются кодеин);
- Диаррея - Loperamide, Diphenoxylate;

Фентанил

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

Субарахноидальное применение опиоидов

Опиоиды	Доза (мг)	Начало (мин)	Длительность (ч)
Морфин (запрещено в России)	0,1 – 0,5	15 - 30	8 - 24
Меперидин (запрещено в России)	10 - 25	5 - 10	6 - 12
Фентанил (запрещено в России)	0,006 – 0,05	5	3 - 6

Эпидуральное применение опиоидов

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

Бупренорфин – частичный агонист μ -рецепторов

- Высокая липофильность, афинитет, медленное и длительное связывание с 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»;

АГОНИСТ – АНТАГОНИСТЫ

Агонисты κ - или σ -рецепторов - антагонисты μ -рецепторов

- применяются при легкой и средней боли;
- низкий наркогенный потенциал;
- эффект потолка;
- вызывают синдром отмены у наркозависимых;

Пентазоцин (фортрал) (агонист κ -, σ -)

Налбуфин (агонист κ -, слабый антагонист μ -рецепторов)

Бупрофанол – агонист κ - и σ -рецепторов и сильный антагонист μ -рецепторов

Побочные эффекты связаны с агонизмом к κ -, σ -рецепторам:

- дисфория галлюцинации (бупрофанол);
- сонливость (налбуфин);
- гипертензия (бупрофанол, пентазоцин);

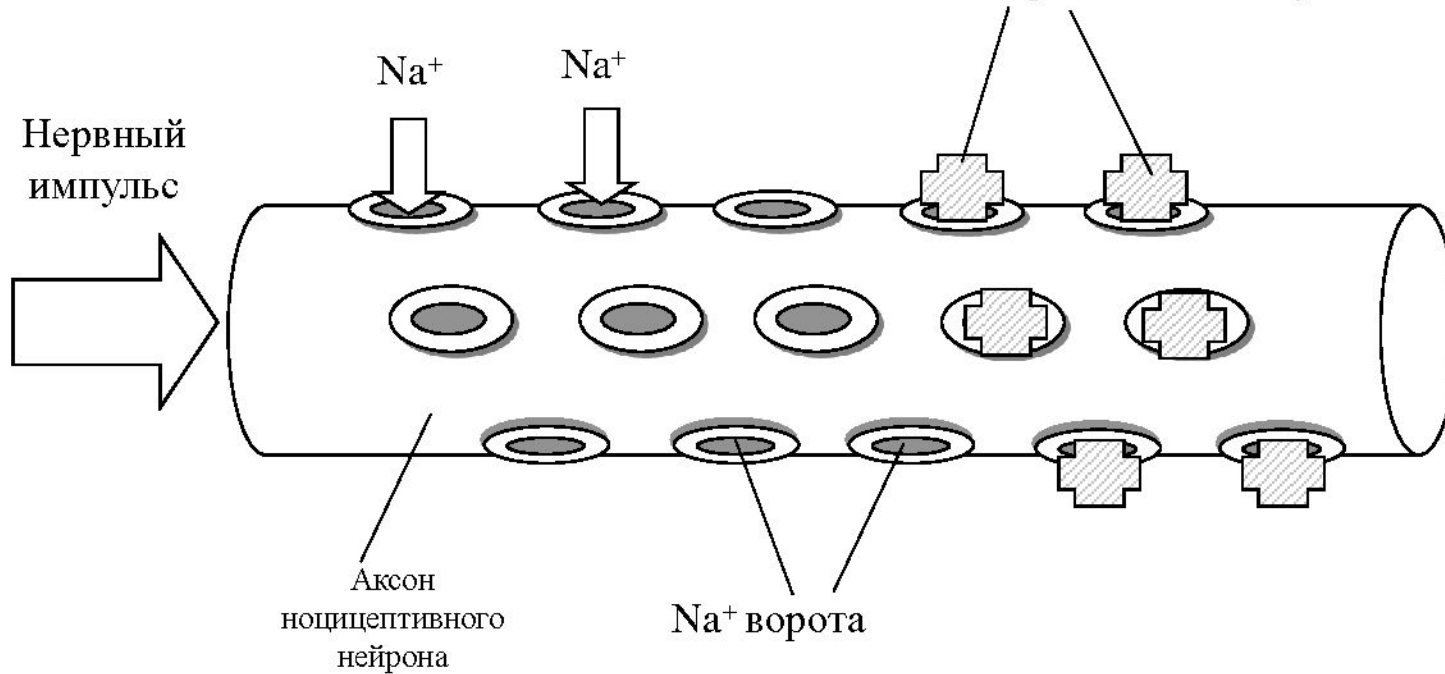
Местные анестетики

- 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 Na^+ через ворота Na^+ каналов

Местные анестетики блокируют Na^+ ворота, предотвращая поступление электрического импульса



Основные характеристики МА

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 буферизуется - короткий латентный период

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

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:
 - Блокада 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 гипопротейнемии;
- Высокая кардиотоксичность (высокие липофильность и сродство к Na^+ и 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);
- Максимальная рекомендуемая доза - 225 мг (с эпинефрином – 3 мкг/кг) - 400 мг/сут;

Ропивакаин VS Бупивакаин

- Меньшая токсичность;
- Меньшая моторная блокада;
- Хорошо устраняет турникетные боли;
- На 40 % менее кардиотоксичен;
- На 30% менее нейротоксичен;

Купирование болевого синдрома ропивакаином

Способ введения	Концентрация мг/мл	Объем раствора (мл)	Доза (мг)	Длительность действия (ч)
Проводниковая блокада	7,5	10-40	75-300	6-10
Эпидуральное введение на поясничном уровне (постоянное введение)	2,0	6-14 мл/ч	12-28 мг/ч	-
Эпидуральное введение на грудном уровне (постоянное введение)	2,0	6-14 мл/ч	12-28 мг/ч	-
Обезболивание плечевого сплетения	2,0	1-100 мл	2-200 мг	2-6
обезболивание родов (длительная инфузия)	2,0	6-10 мл/ч	12-20 мг/ч	-

Показания в хирургии

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

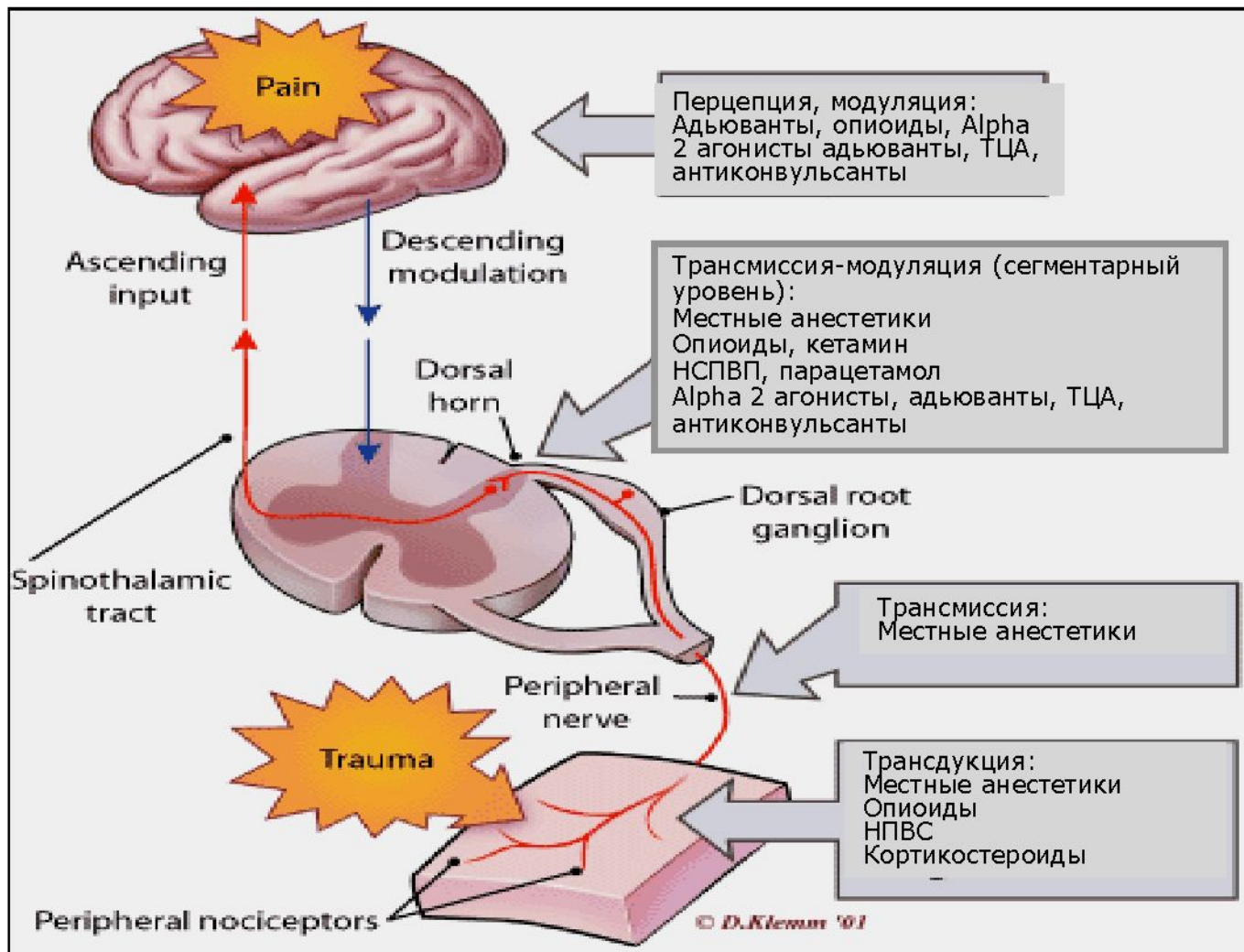
Пошаговая терапия болевого

синдрома

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

- Слабый БС (1 балл) - НПВС + парацетамол;
- Умеренный БС (2 балла) - трамадол + НПВС + працетамол;
- Сильная боль (3 – 4 балла) – комплексная терапия: НПВС + працетамол + 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

Большая хирургия

Торакотомия

Большая абдоминальная хирургия (резекция кишки, экстирпация желудка)

Хирургия бедра, коленного сустава

(эндопротезирование т/б сустава)

Малая хирургия

Герниопластика

Флебэктомия

Гинекологические лапароскопии

Средняя хирургия

Гистерэктомия, лапаротомия – ХЭ, пилоропластика

О/С бедра, голени, ЦПУ

Парацетамол /НПВС,

Эпидуральная аналгезия,

Опиоиды – системно, эпидурально

Парацетамол /НПВС / +
инфильтрация раны,

орошение брюшины МА,

блокада периферических нервов,

системное введение опиоидов

Парацетамол /НПВС/
слабые опиоиды

Инфильтрация раны,
орошение брюшины МА

Блокада периферических нервов

Варианты лечения

Упреждающая аналгезия

- Основой «упреждающей» аналгезии является полная блокада или максимальное ограничение интенсивности периоперационного ноцицептивного входа к ЗРСМ
- Для достижения эффекта упреждающей аналгезии необходимо соблюдение основного условия, которое заключается в том, чтобы лечебные мероприятия начинались до начала хирургического вмешательства

Преимущества и методы

- Сводит к минимуму вероятность развития хронической боли;
- Боль становится легче предотвратить, чем снизить ее интенсивность;

Методы:

- Премедикация: Опиоиды, НСПВП, α_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);

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 (трамап 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);

Комбинация местных анестетиков и опиоидов для продленной эпидуральной аналгезии

Препараты	Скорость инфузии (мл/ч)	Примечания
Бупивакаин 0,125% + фентанил 2,5 – 5 мкг/мл	4 – 15	Скорость вводимого фентанила не должна быть больше 100 мкг/час
Бупивакаин 0,125% + морфин 0,05 – 0,1 мг/мл	4 – 10	Предпочтительнее после травматичных операций при введении катетера вдали от источника боли
Ропивакаин 0,2% + фентанил 1- 4 мкг/мл	4 -14	Непрерывно в течение 72 часов

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 анальгезии

1. При операциях низкой травматичности эпидуральная анестезия не показана;
2. Сочетание парацетамола с НПВС достоверно повышает качество обезбоживания (доказательства I уровня, Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2-nd ed., 2005);
3. Не рекомендуется назначать НПВС 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 анальгезии (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 обезбоживания;

Нейропатическая боль

- Чувствительна к:
 - местным анестетикам;
 - антиконвульсантам;
 - антидепрессантам;
 - кетамину;

- Менее чувствительна к опиоидам

- Не чувствительна к НПВС, 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
α_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, гипералгезией;
- 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;
- Антиконвульсанты;

Постампутационные боли

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

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, нортриптилин	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);
- Периперационная эпидуральная аналгезия снижает случаи тяжелых фантомных болей в конечностях (уровень III-2);
- Кетамин и лидокаин снижают постампутиационные 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 α_2 -агонист адренорецепторов;
- Модулирующее действие на уровне ЗРСМ;
- Не используется в качестве моноанальгетика;
- Наиболее ценным свойством является его способность снижать толерантность к опиоидной анальгезии;

Другие адьюванты

- Центральные миорелаксанты - тизанидин (сирдалуд - агонист $\alpha 2$ – адренорецепторов), баклофен(активатор ГАМК-системы), мидокалм (блокатор Na^{2+} 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;