

Патофизиология боли.  
Принципы лечения острого болевого  
синдрома

Военно-медицинская академия  
Кафедра военной анестезиологии и реаниматологии  
Санкт-Петербург  
2023 г.

# 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

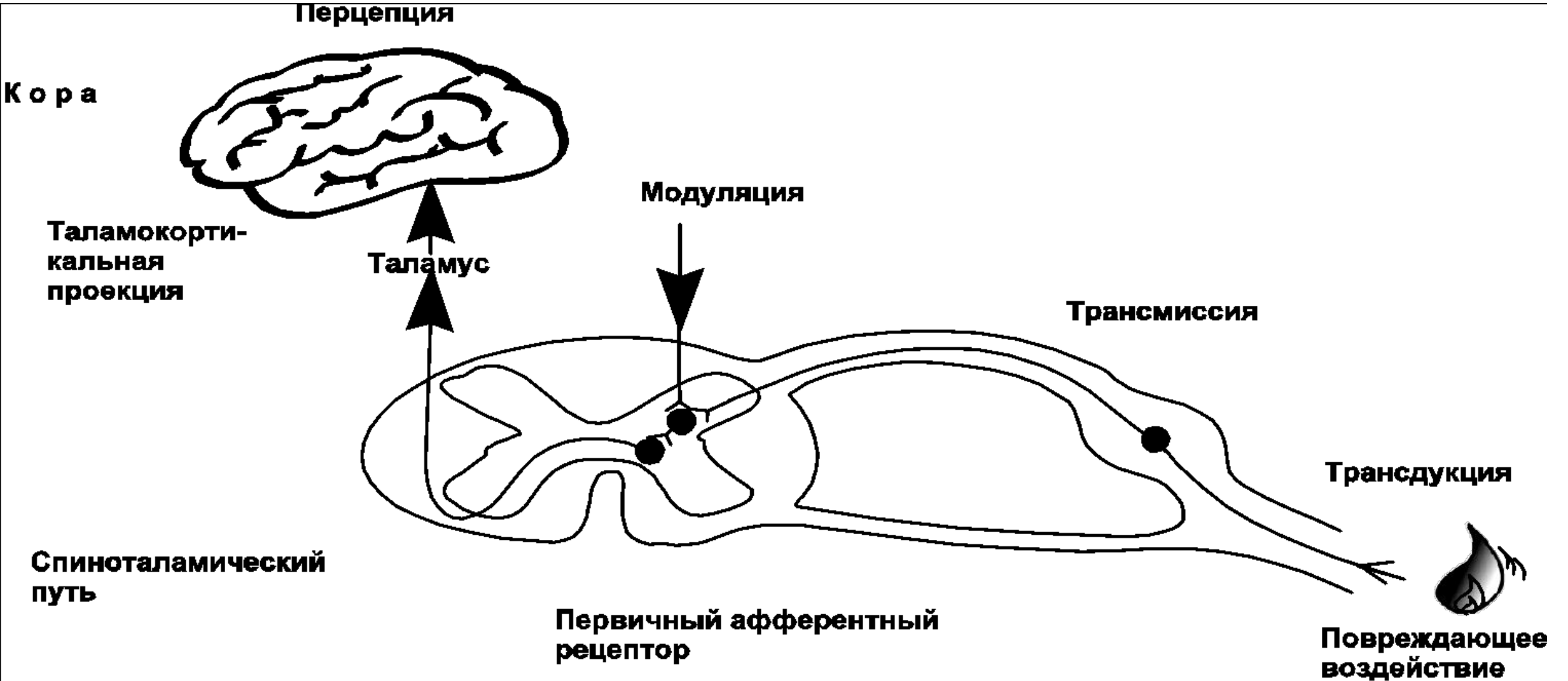
- **Острая боль** - нормальная, предсказуемая физиологическая реакция на неблагоприятные химические, термические, механические повреждающие стимулы, связанные с хирургическим вмешательством, травмой или острым заболеванием. Как правило, ограниченная во времени и реагирующая на терапию **опиоидами** и **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

# 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 адьювантную терапию.</p>	
<p><b>Соматические боли</b></p> <p>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></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>	<p><b>Централизованно генерируемая боль</b></p> <p>Деафферентация: Повреждение <b>периферической или центральной нервной системы: 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 полиневропатии: 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)

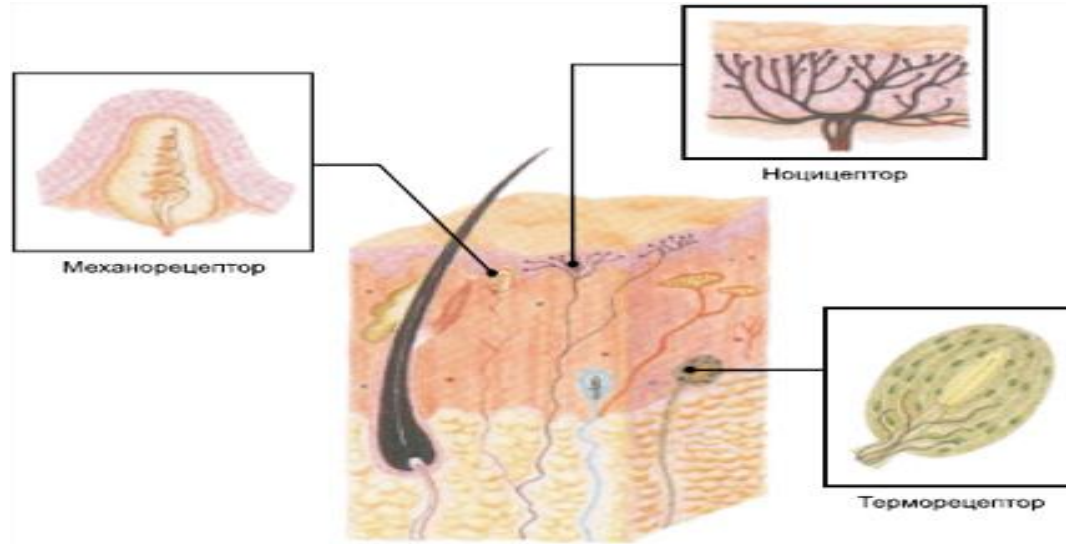


Трансдукция - процесс, при котором повреждающее воздействие **трансформируется в виде электрической активности** в свободных неинкапсулированных нервных окончаниях (ноцицепторах)

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

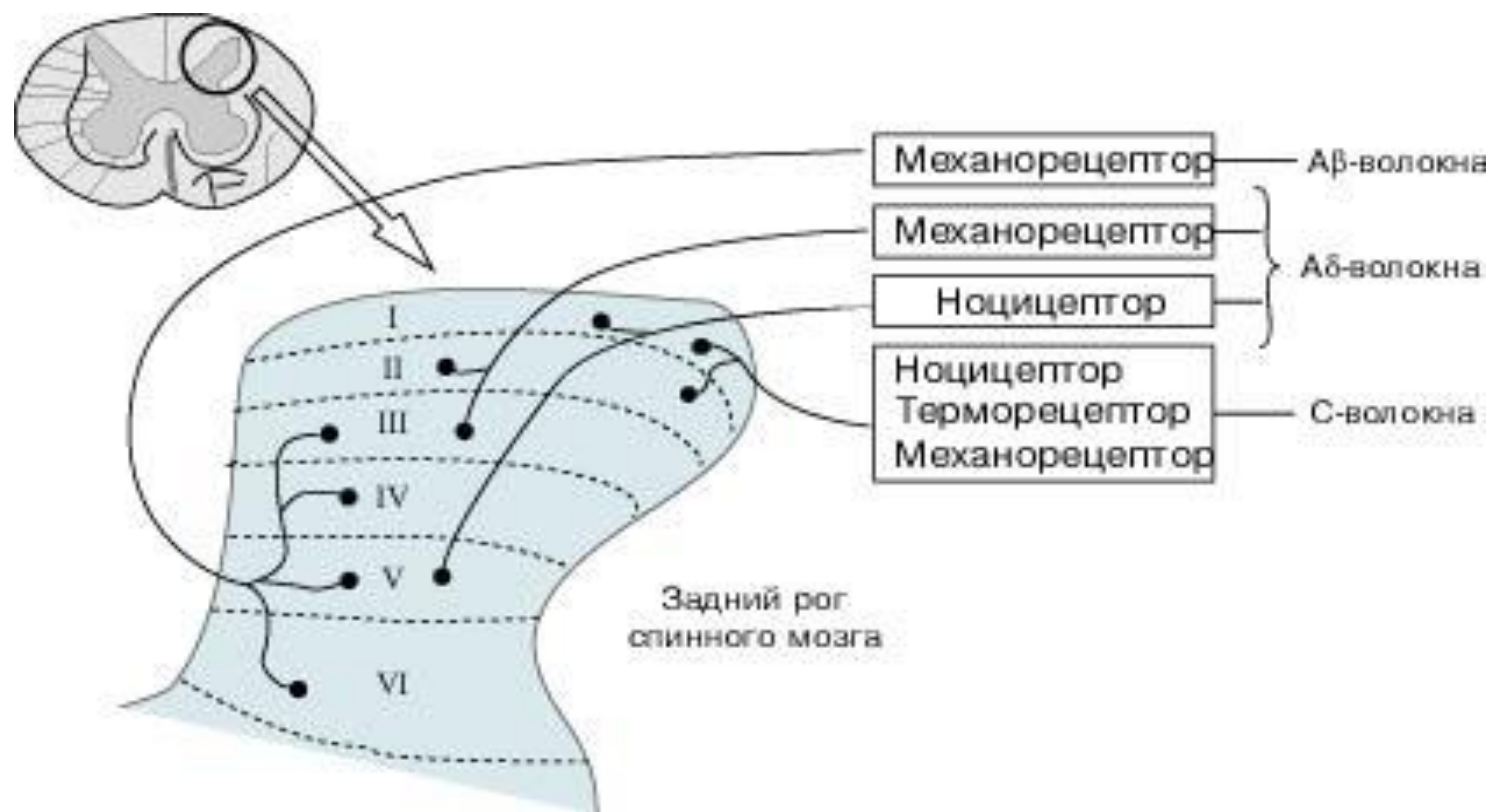


Типы рецепторов	Стимул	Типы волокон	Скорость передачи (м/с)
Механический	Механический и термический	A $\delta$ - волокна	2-30 м/с (слабо миелинизированные)
Механо-термический	Механический и термический	A $\delta$ - волокна	2 - 30 м/с (немиелинизированные)
Полимодальный	Механический, термический и химический	C-волокна	0,2-2 м/с (немиелинизированные)

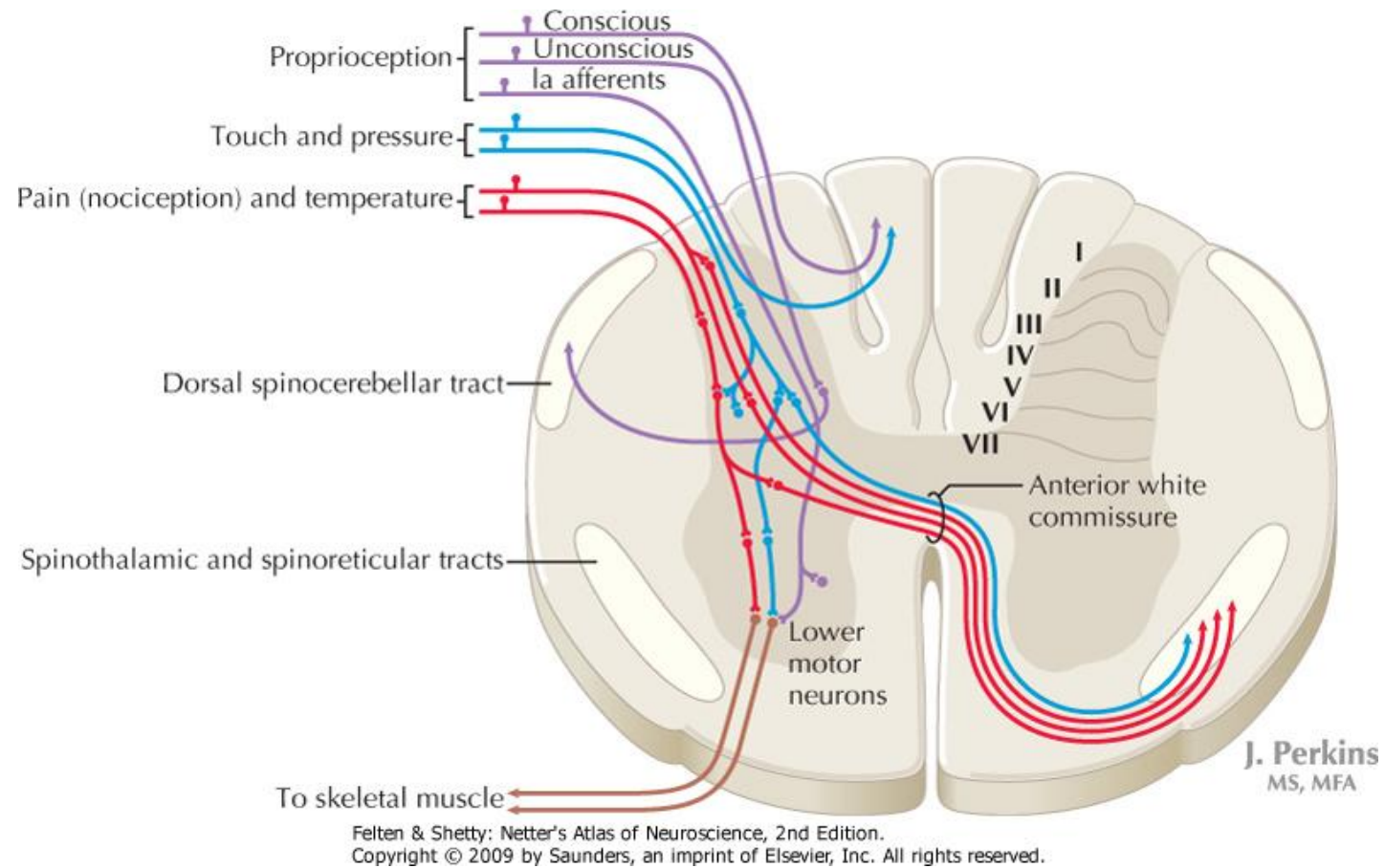




# Локализация чувствительных волокон заднем роге спинного мозга

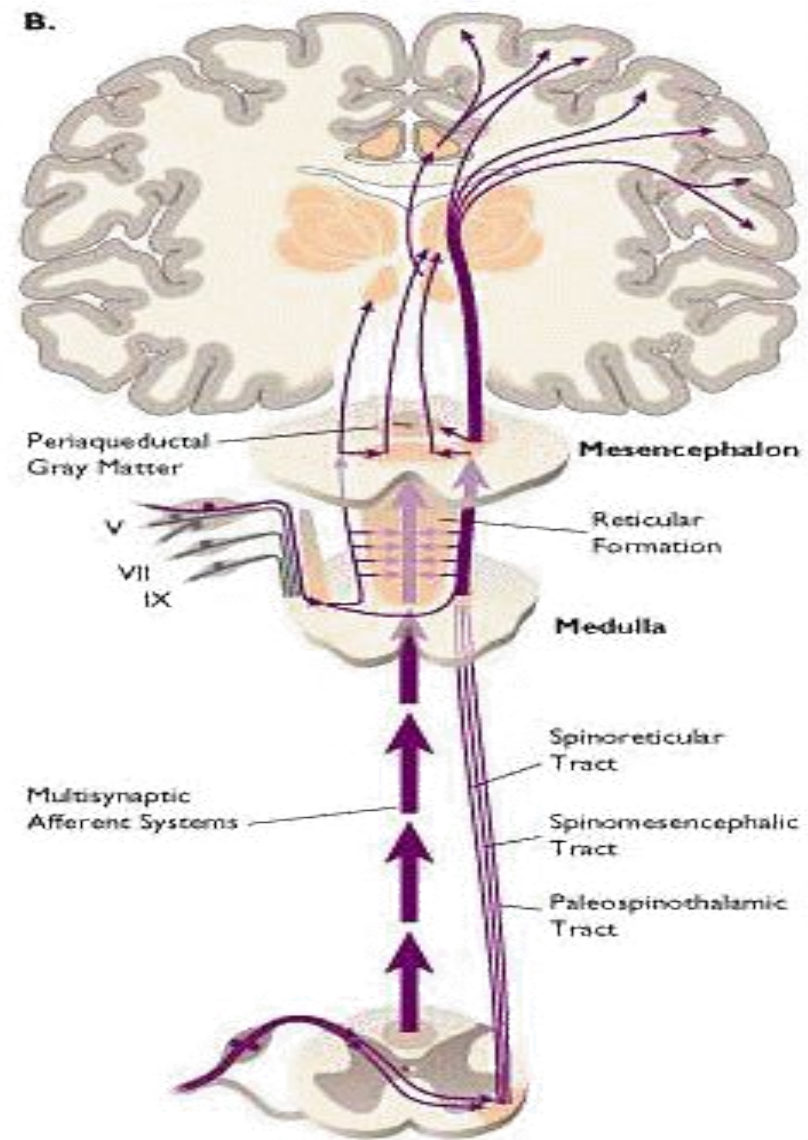
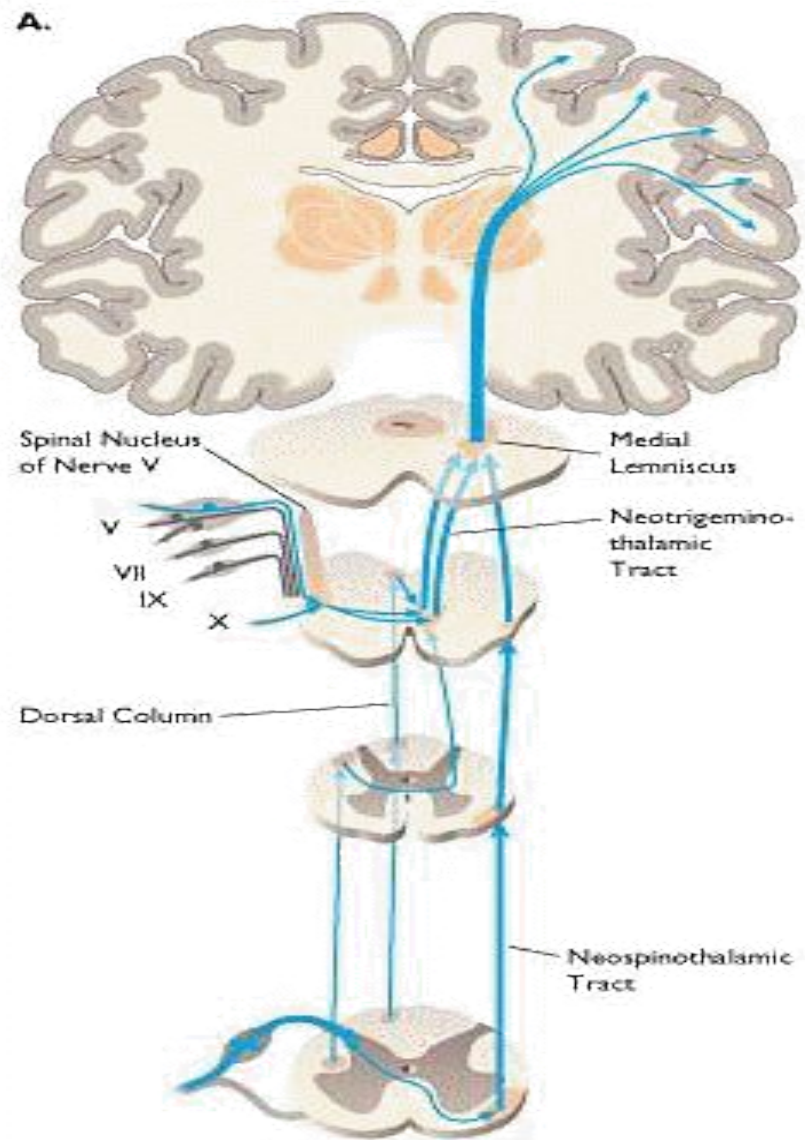


# Спиноталамический тракт

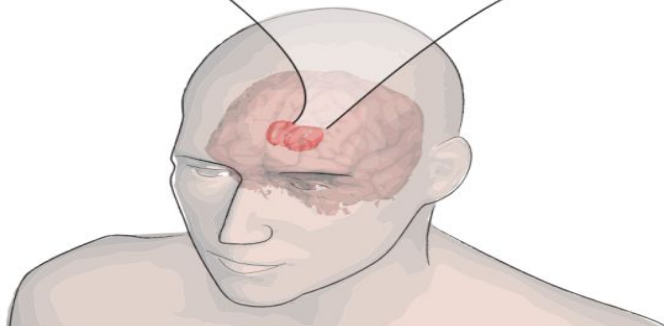
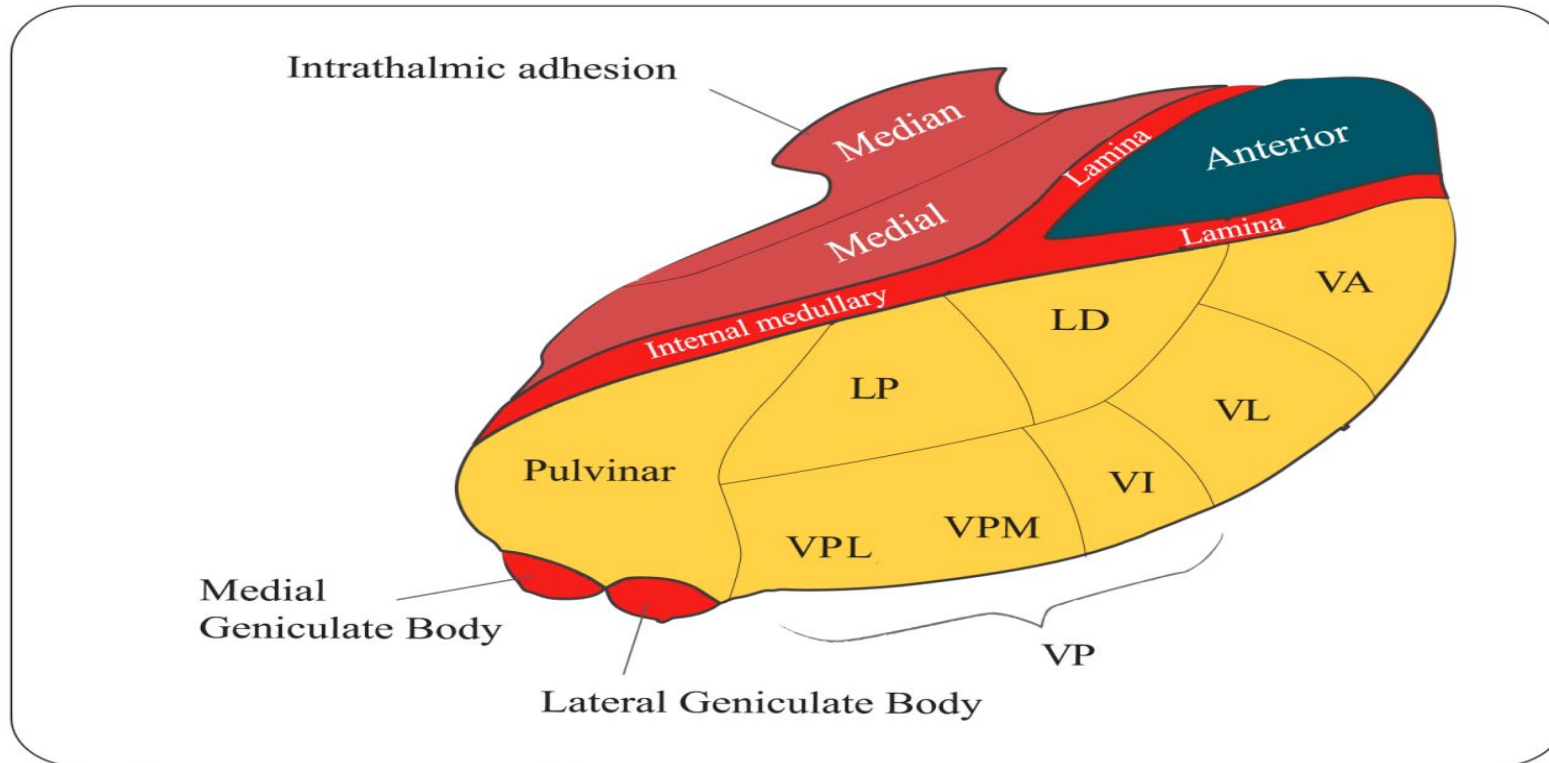


Ноцицептивные пути , формирующие спиноталамический тракт, выделены **красным цветом**

# Лемнисковая и экстралемнисковая системы



# 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

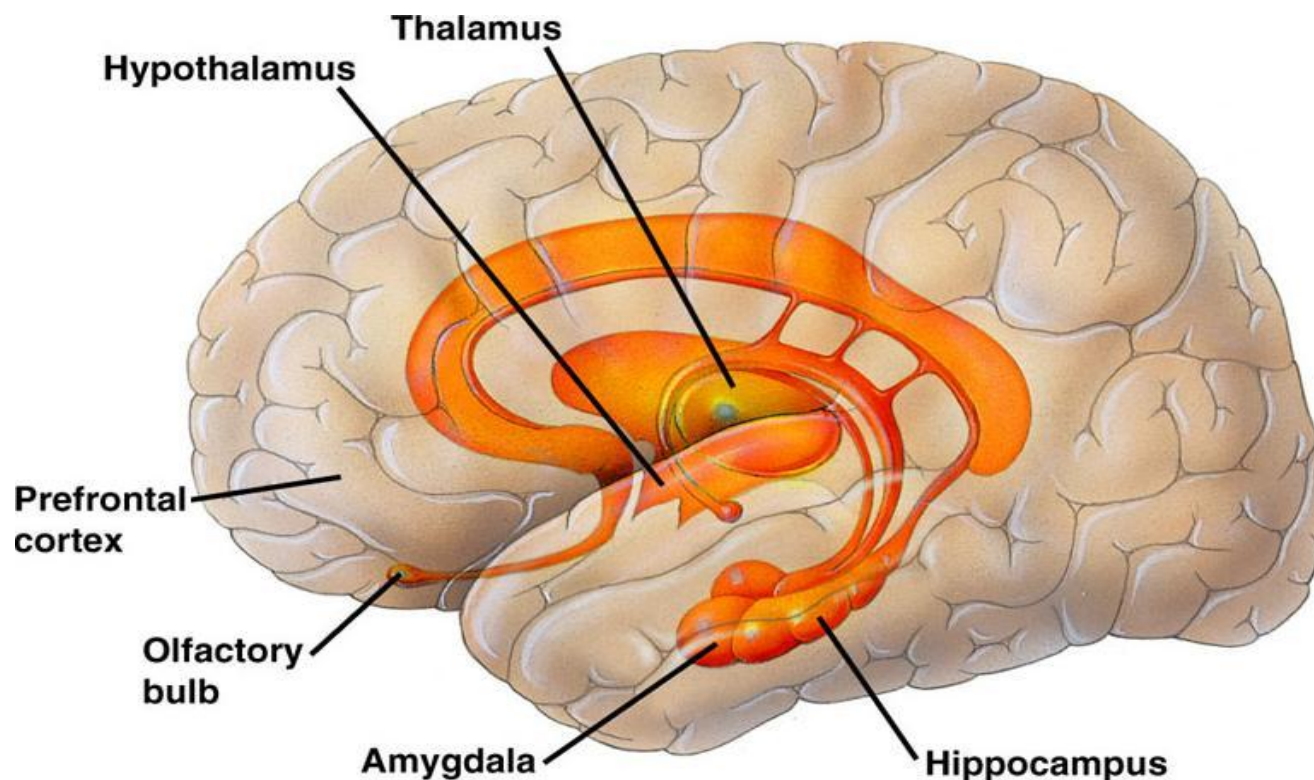
VI - Ventral intermediate nucleus

VPM - Ventral posteromedial

VPL - Ventral posterolateral



# Перцепция - лимбическая система



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

**Поясная извилина над мозолистым телом** связана с внутренней частью лимбической системы, служит **проводником** сообщений от внутренней лимбической системы

**Миндалина** ответственна за эмоционального состояние

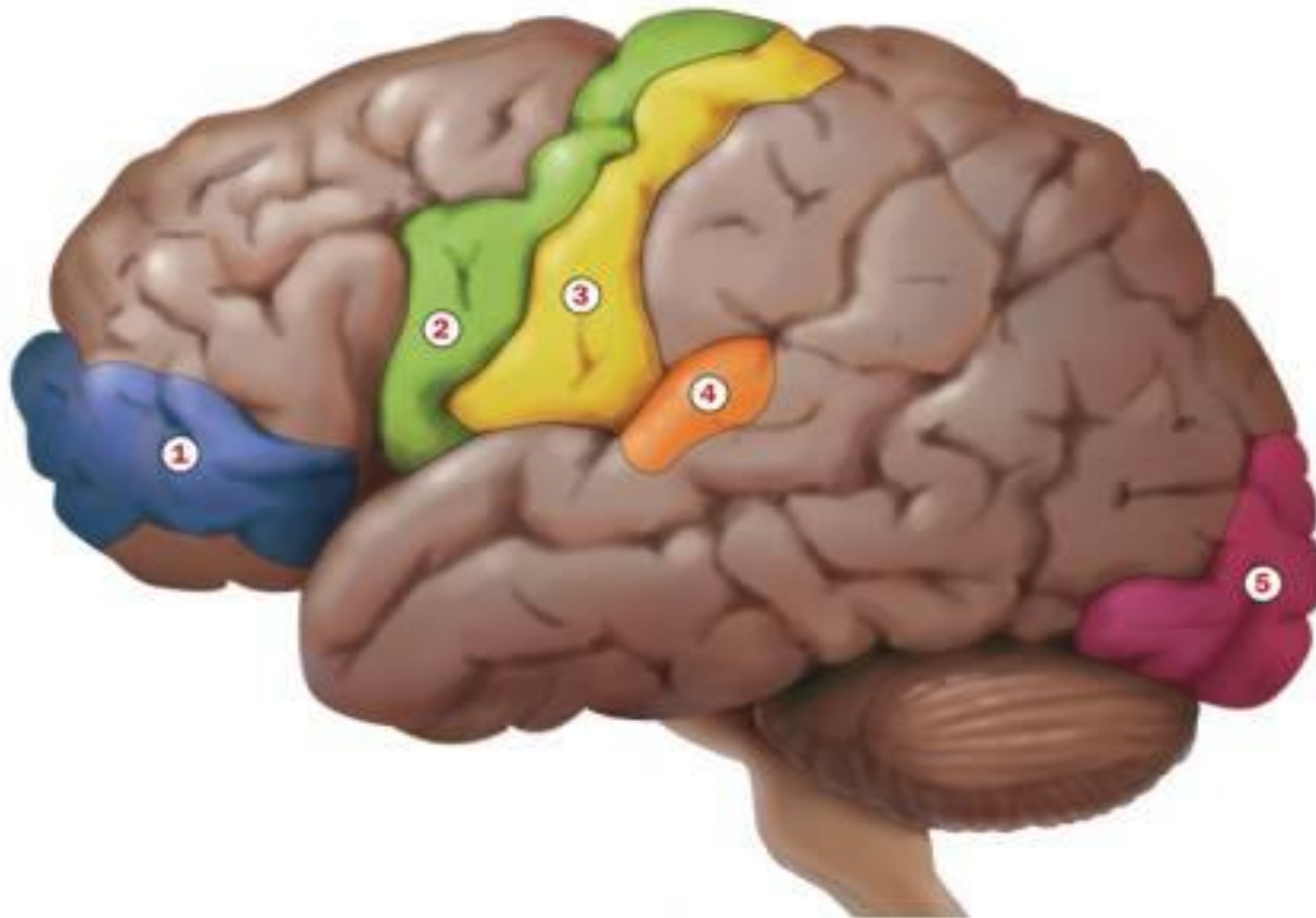
**Гиппокамп** отвечает формирование долгосрочной памяти

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

**Базальные ганглии (под поясной извилиной)** - подавление нежелательной мышечной активности подавление неконтролируемых движений на боль.

## Перцепция.

Участки коры головного мозга ответственные за восприятие боли





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

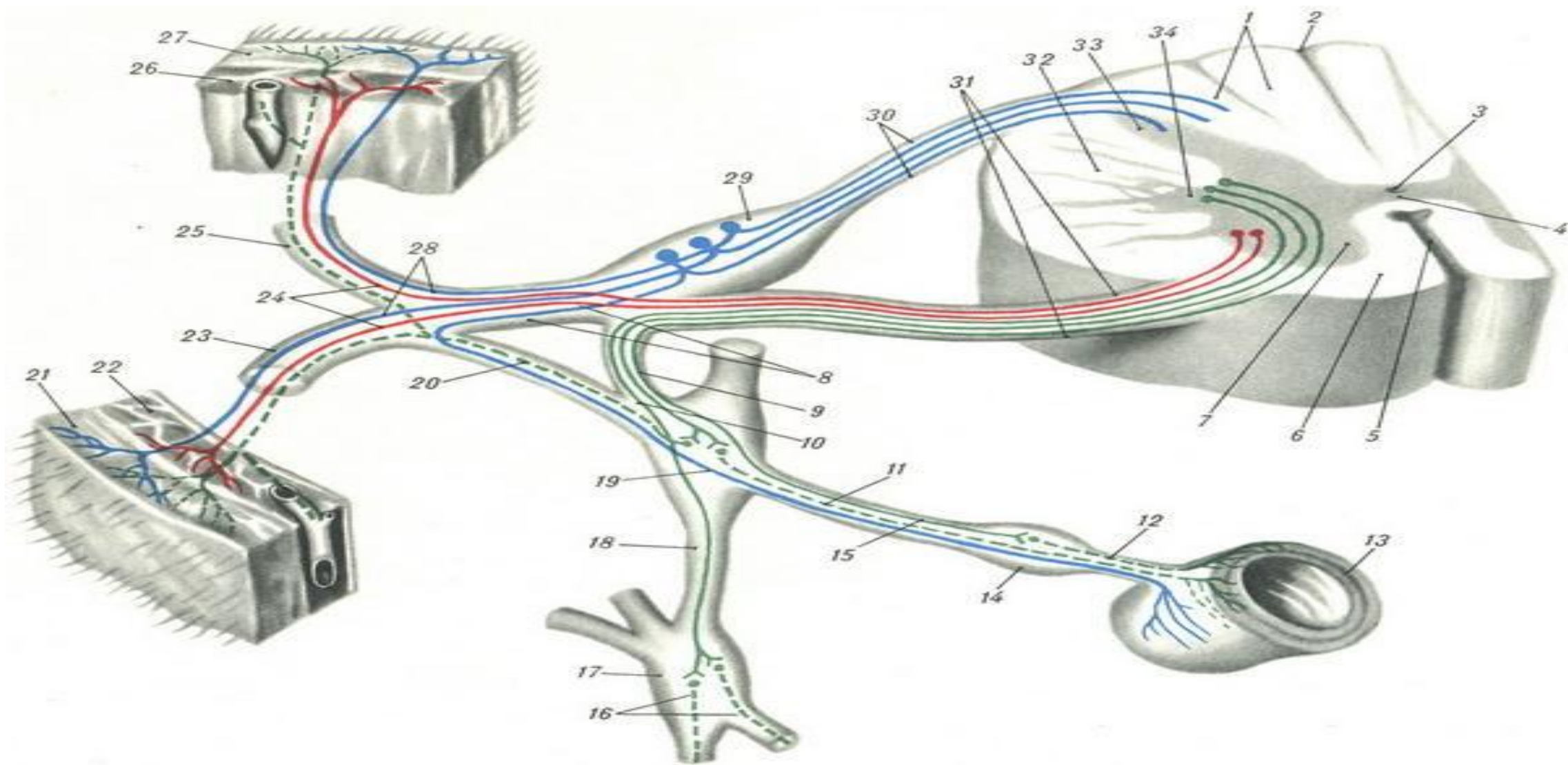
Гормон	Эффект
АКТГ	Белковый катаболизм
Кортизол, АДГ	Задержка воды, застойная недостаточность кровообращения
Глюкагон	Гипергликемия
Катехоламины (мозговое надпочечников)                      вещество	Артериальная гипертензия, ишемия миокарда, тахикардия, аритмия, увеличение уровня ангиотензина II, гиперкоагуляция, 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



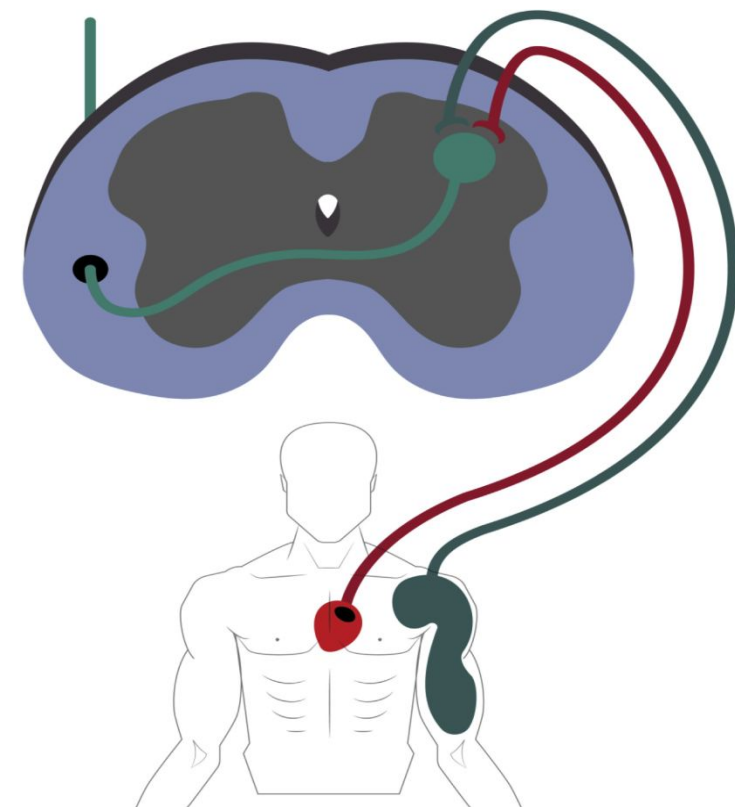
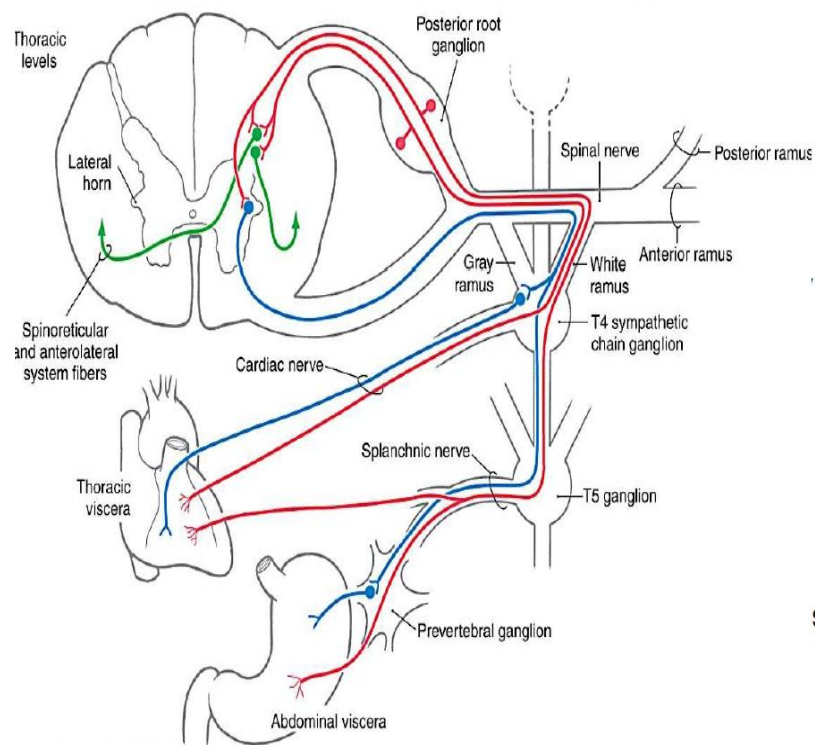
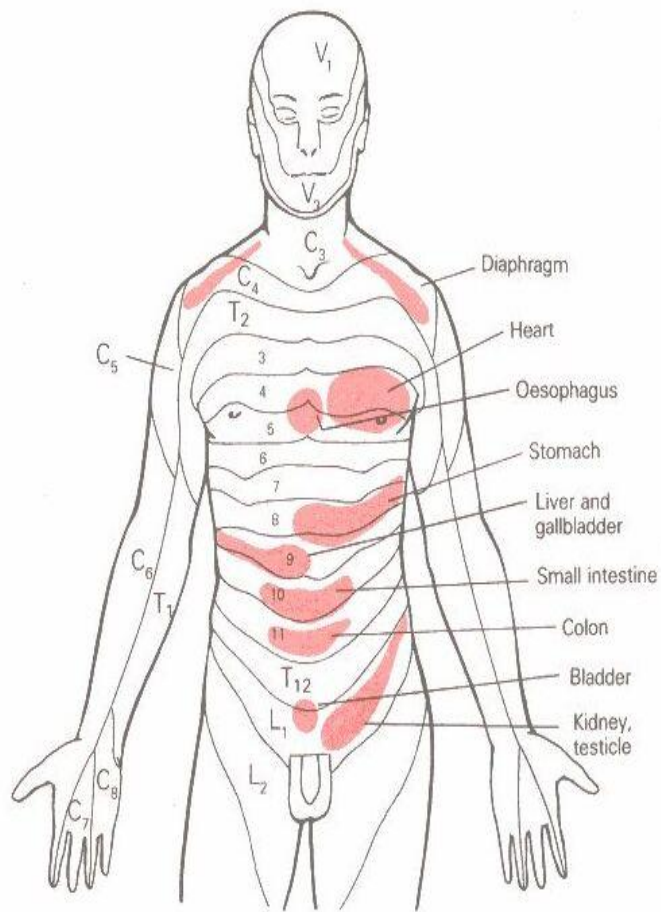
## Влияние болевого синдрома на органы и системы

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

# Симпатическая нервная система



# Боль, поддерживаемая симпатической нервной системой и 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.

**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 (А). Распространенная тяжелая аллодиния, каузалгия, нарушение трофики – причина появления сухой чешуйчатой кожи (ввиду невозможности выполнения элементарных мероприятий ухода на фоне выраженного болевого синдрома)(В)

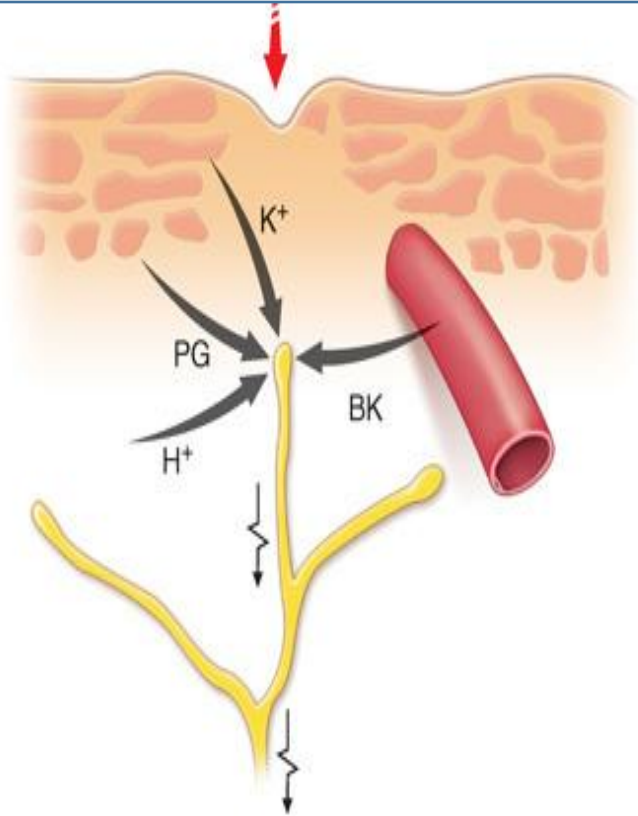
# Патофизиологические механизмы формирования острого и хронического болевого синдрома

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

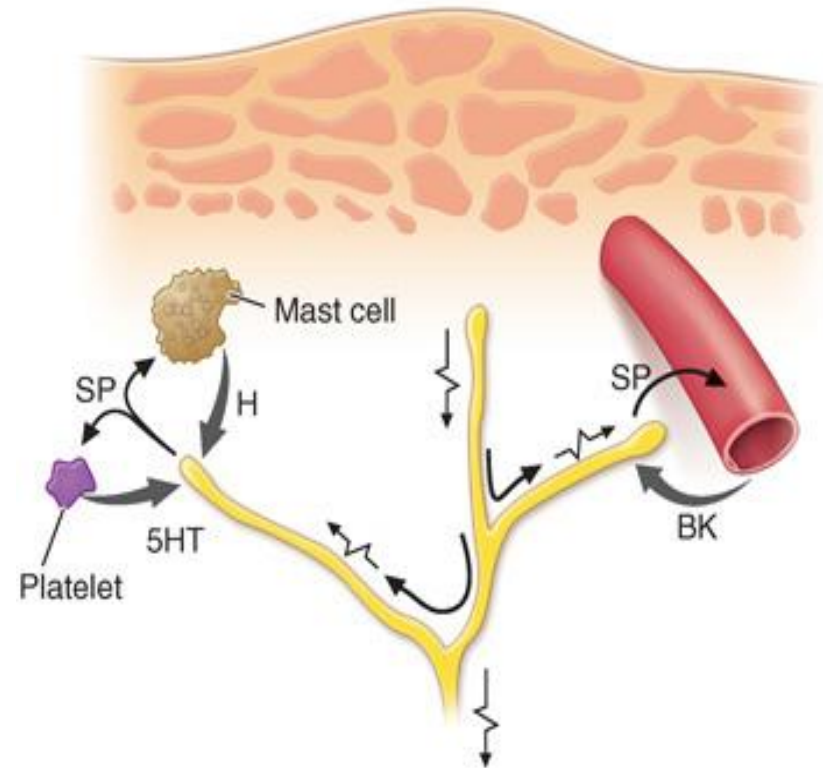


# Периферическая сенситизация

## Первичная активация



## Вторичная активация



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.

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.

# Периферическая сенситизация

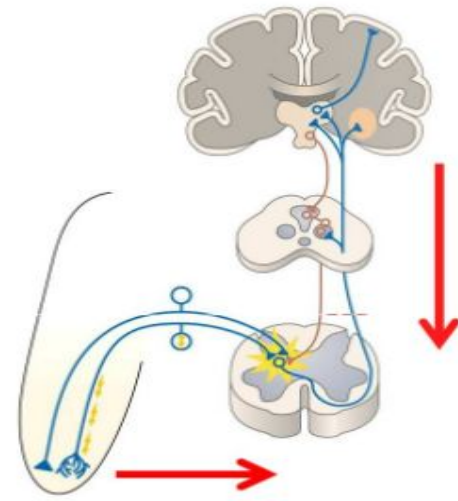
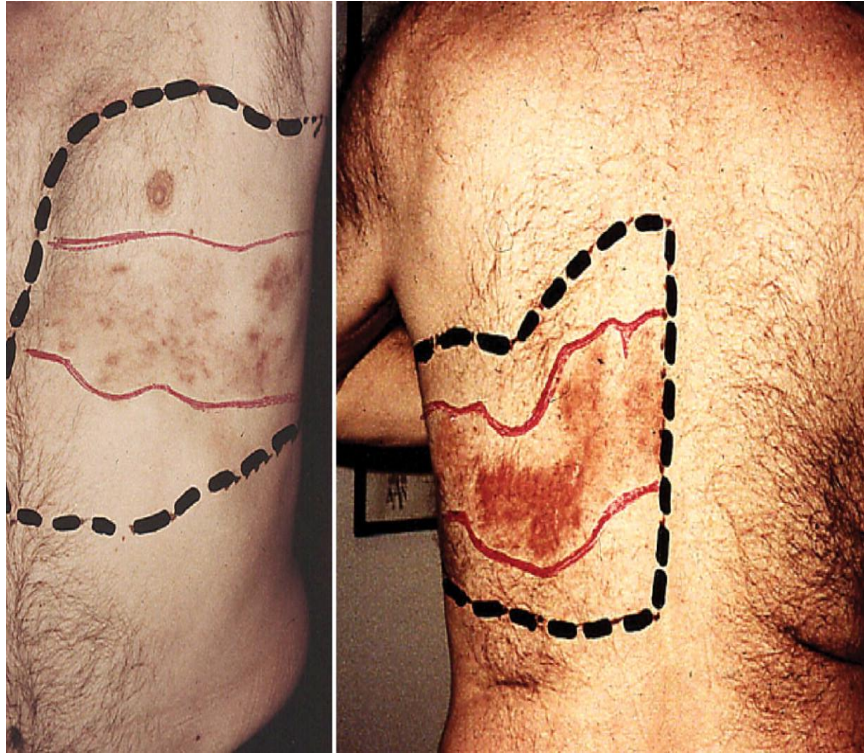
- механическое, химическое, термическое повреждающее воздействие;
- высвобождение PGE<sub>2</sub> и других БАВ;
- снижение порога возбуждения;
- резкое возрастание ответа ноцицепторов на повреждающие стимулы меньшей интенсивности
- **затрагивает только область поврежденной ткани**, сопровождающееся гипералгезией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

# Центральная сенситизация

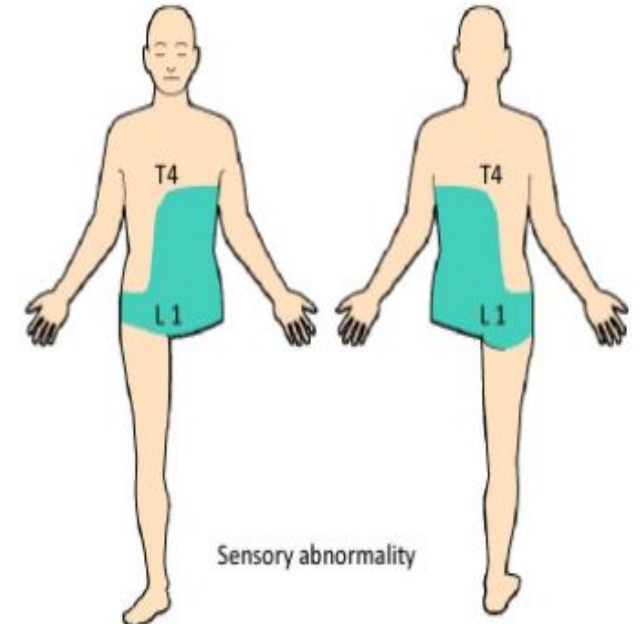
- Изменение возбуждения **нейронов задних рогов спинного мозга**
- Результат **длительного ноцицептивного воздействия**
- Извращенное восприятие **неноцицептивных механических стимулов**, нанесенных за **пределами очага повреждения**, воспринимаемых как **ноцицептивные**
- Связывают с развитием **аллодинии**, характеризующейся развитием **болезненных ощущений на неповреждающие механические воздействия** 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



Спонтанная активность пораженных нервов и неронов ЗРСМ



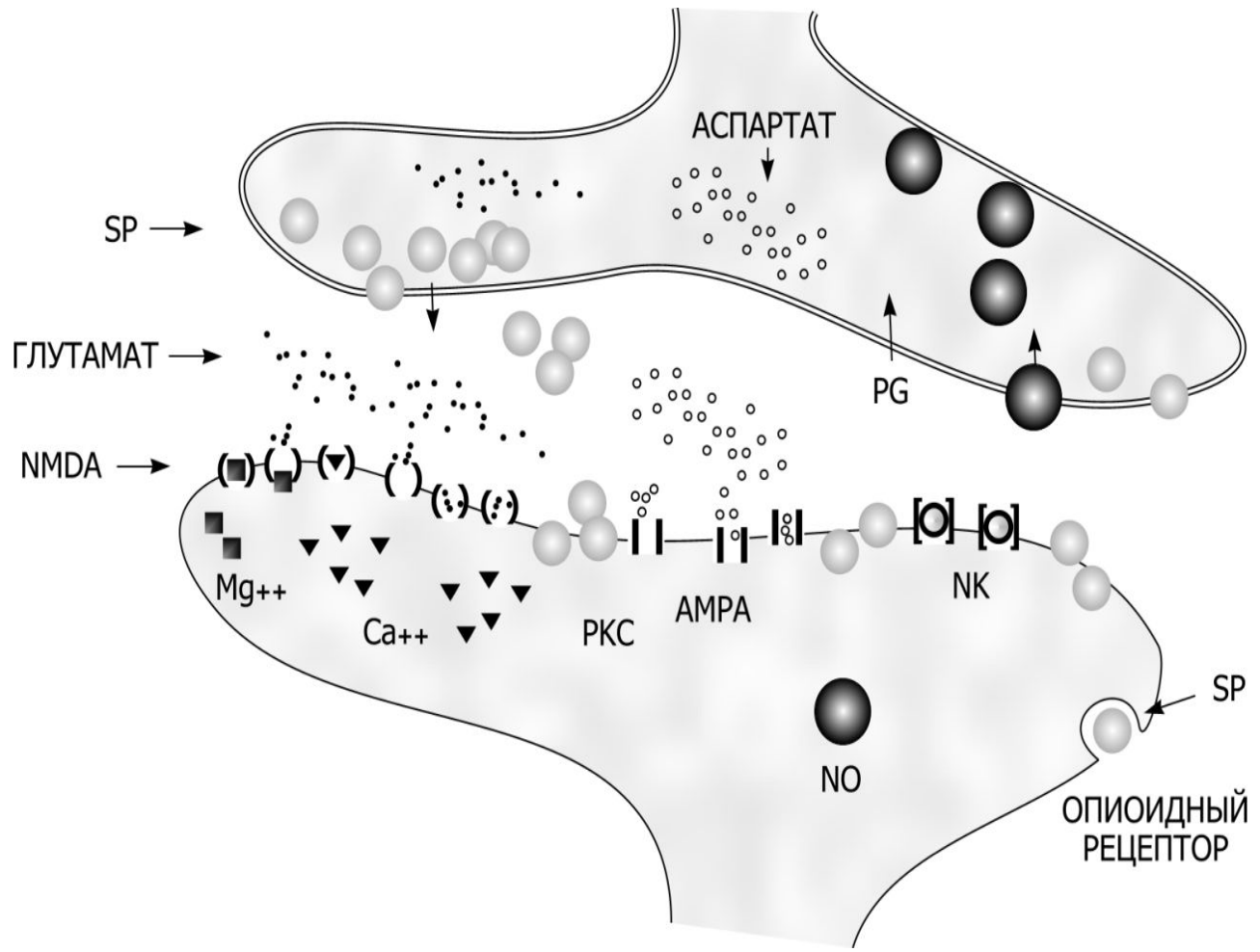
Sensory abnormality



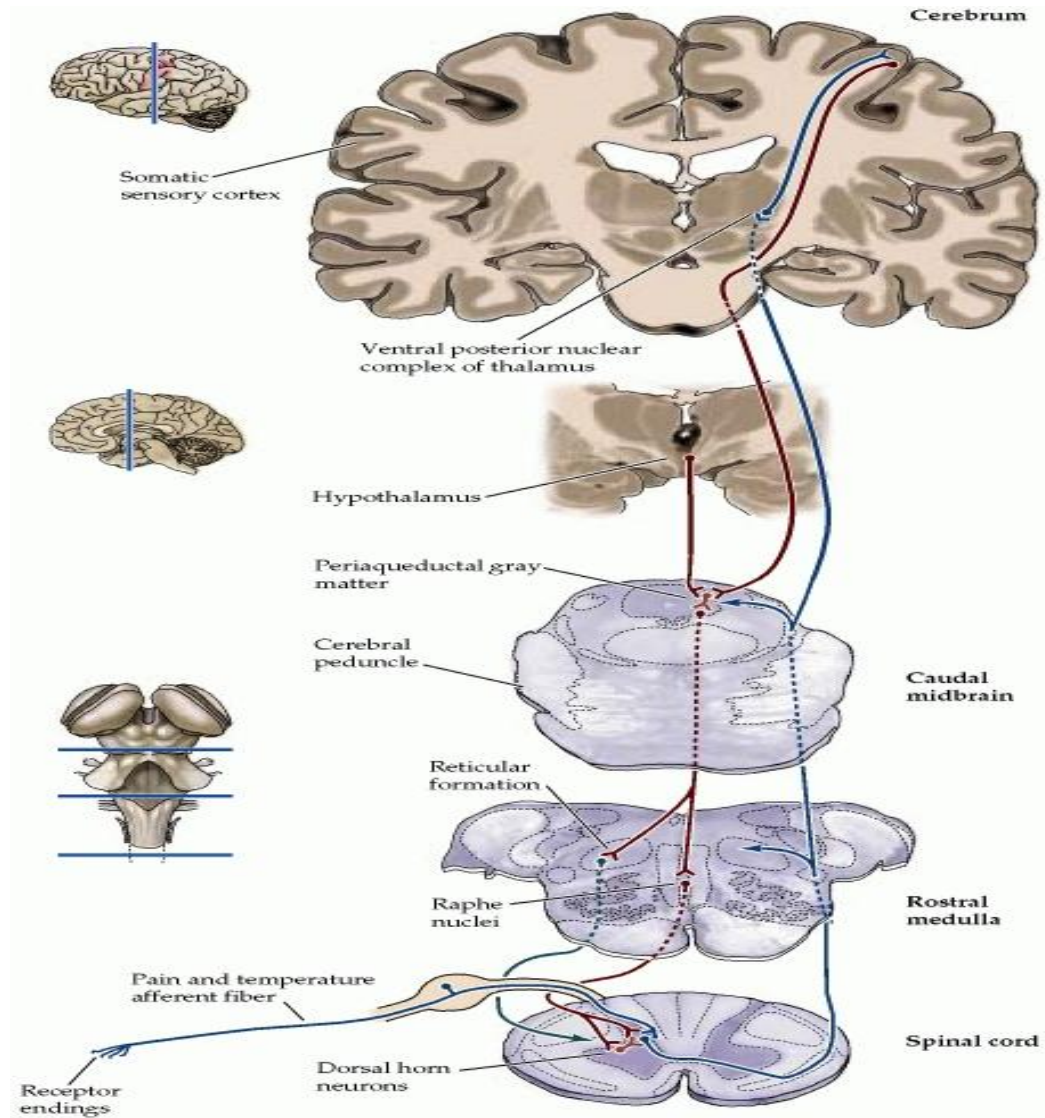
# Аллодиния

- Болезненные ощущения на неповреждающие стимулы
- Следствие избыточной 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)



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



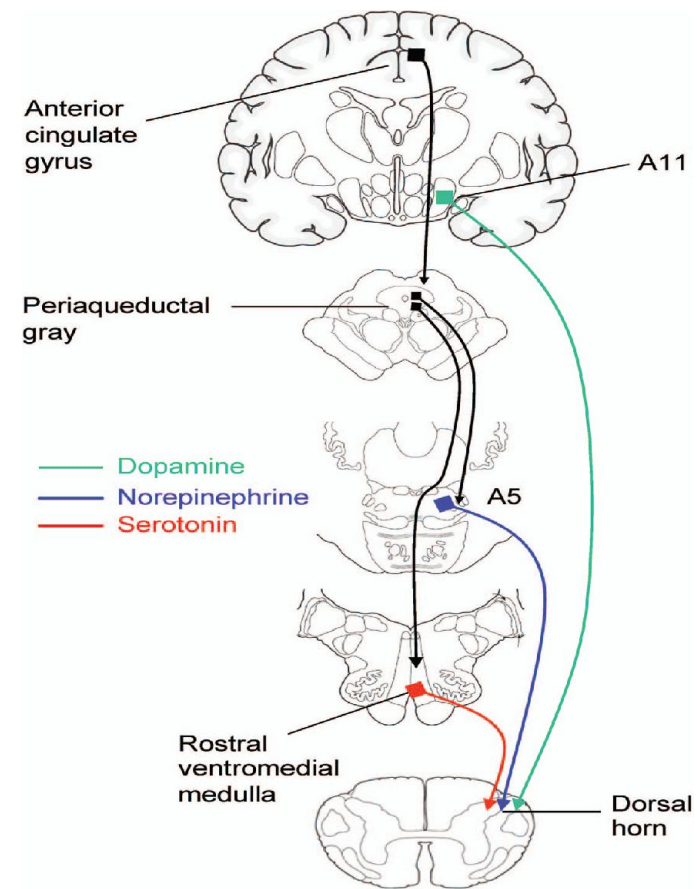
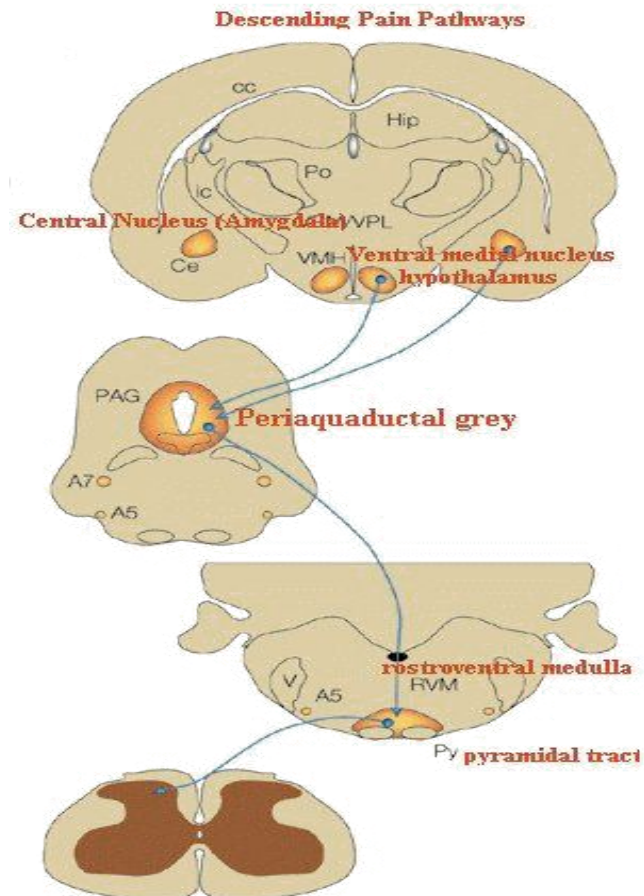
# Эндогенная опиоидная система.

Типы рецепторов	Эндогенные опиаты (натуральные лиганды), локализация	Предполагаемый эффект
μ1	β – эндорфин: эндогенный лиганд μ и δ-опиатных рецепторов, оказывает пресинаптическое действие	Супраспинальная анальгезия
μ2	β – эндорфин : эндогенный лиганд μ и δ-опиатных рецепторов, пресинаптическое действие на нейроны таламуса, гипоталамуса, гипофиза	Спинальная и супраспинальная анальгезия, депрессия дыхания, седация, эйфория, миоз, психическая зависимость (сильная), снижение перистальтики
δ	Энкефалин: пре- и постсинаптически ингибируют С и Аδ– 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, околоводопроводное серое вещество)	(κ1 – спинальная анальгезия κ3 –супраспинальное - седация)





# Моноаминергическая нисходящая модулирующая система

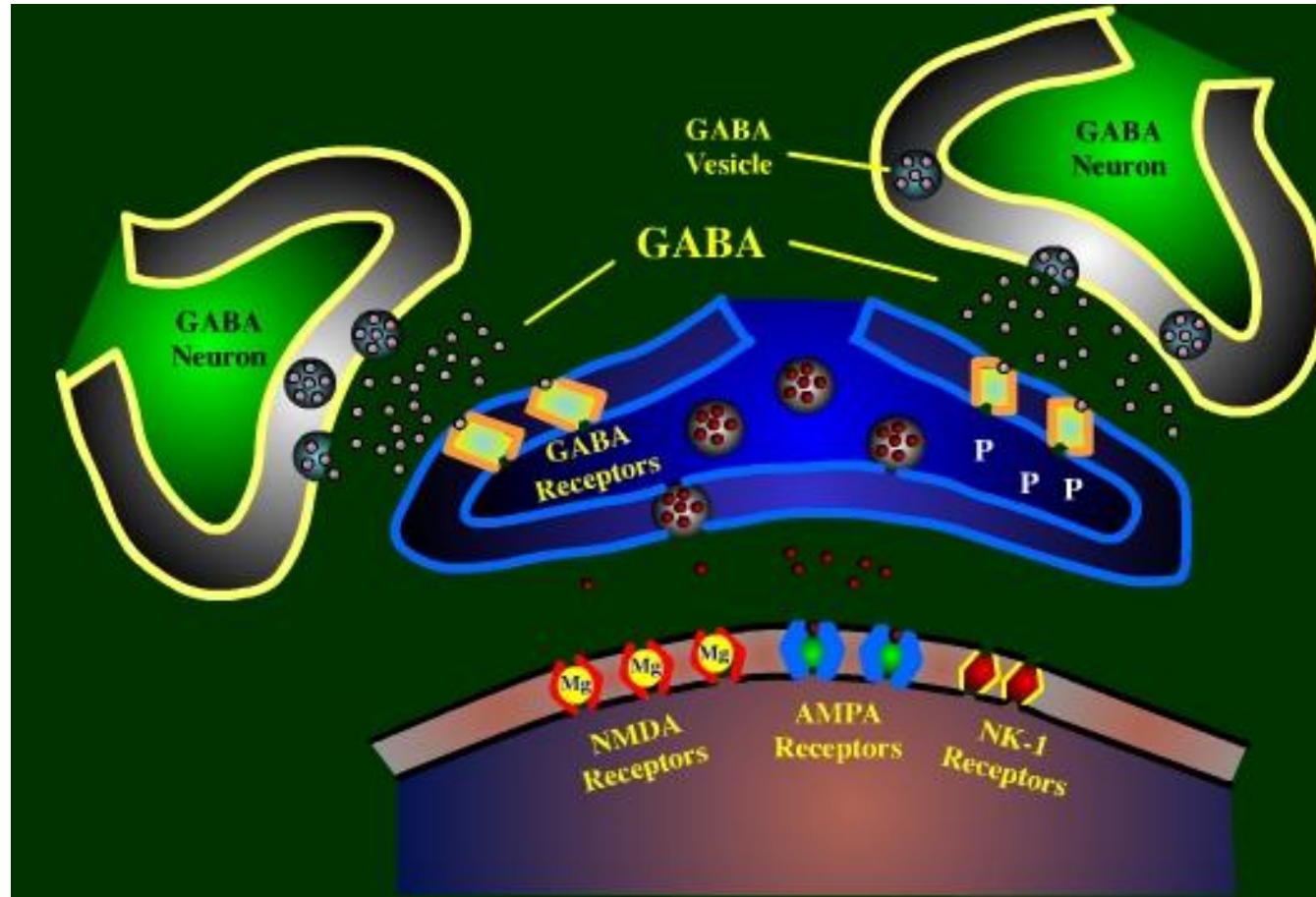


Слева на рисунке A7 – locus coeruleus – голубоватое пятно – адренергические ядра (в том числе A5) (справа - синие пути)

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

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

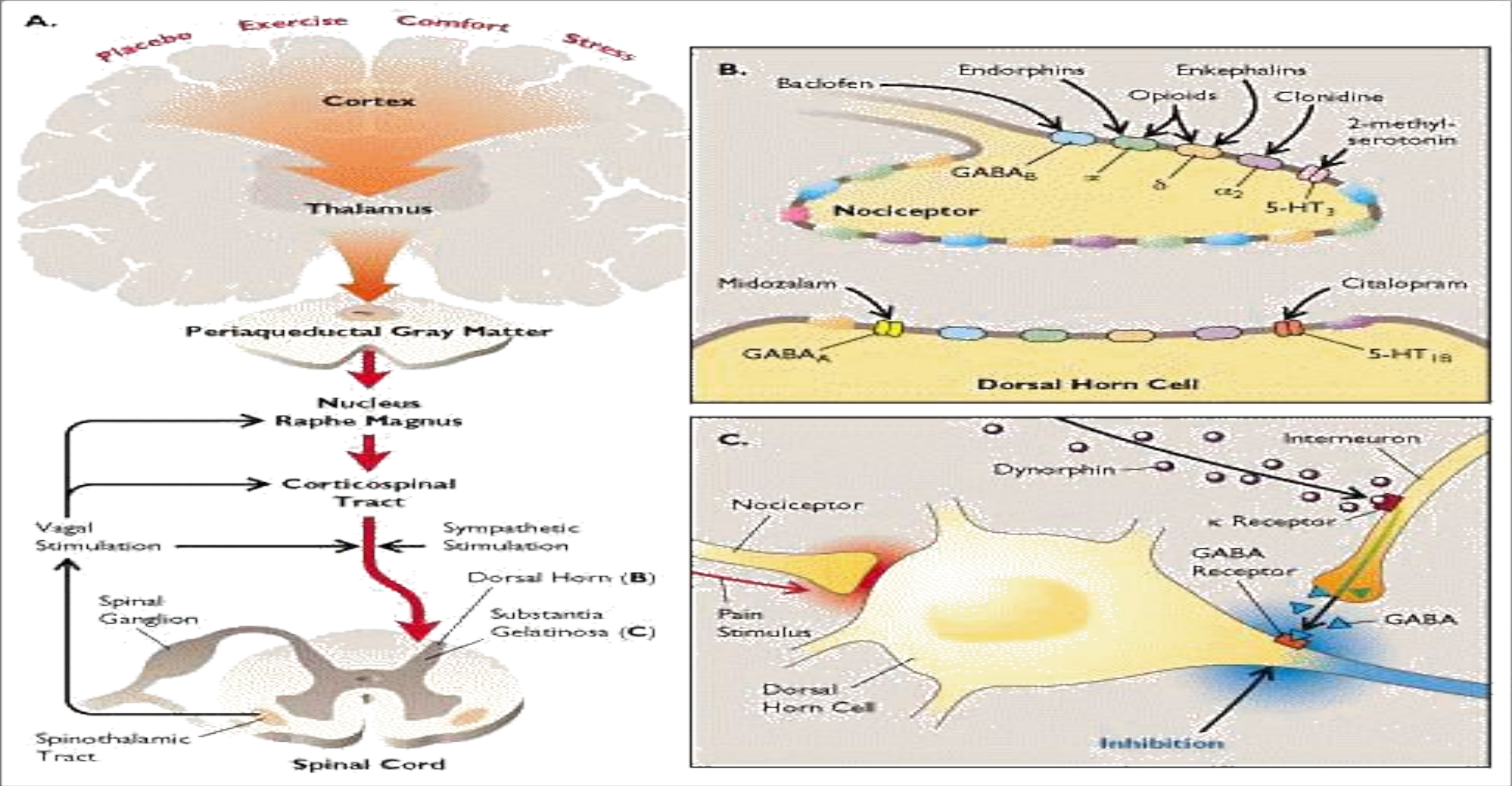
## Роль GABA (гамма – аминокислотная кислота) в поддержании гомеостаза между активирующей и ингибирующей активностью ЦНС



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



# Взаимоотношения опиоид-, ГАМК- и моноаминергической систем на уровне синапса – I нейрон и II нейрон задних рогов спинного мозга



# Роль опиоидергической и моноаминергической систем в модуляции боли

1. При **острой ноцицептивной боли** модуляция в большей степени связана с **опиоидергической системой**
2. При **хронической боли**, модулирующую роль начинает играть **моноаминергическая система**
3. На уровне заднего рога спинного мозга **серотонин, норэпинефрин, дофамин** тормозят высвобождения нейротрансмиттеров из первичных афферентных нейронов
4. **Норэпинефрин** может оказывать антиноцицептивное действие через возбуждающие постсинаптические альфа1-рецепторы, расположенные на ГАВА-ергических вставочных нейронах.
5. **Серотонинергические волокна** заканчиваются на ингибиторных вставочных нейронах задних рогов спинного мозга, реализующие свой антиноцицептивный тормозный эффект высвобождением **опиоидов** на пре- (С-волокна) и постсинаптическом (II нейрон) уровнях

# Часть вторая

**Клинико-фармакологическая характеристика препаратов,  
наиболее широко применяемых для купирования острого  
болевого синдрома.**

# Воспалительная ноцицептивная боль – компоненты острой послеоперационной боли

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

Ноцицептивная боль  
Воспаление

Нейропатическая боль - спонтанная боль

- Гиперсенситизация
- Аллодиния
- Вторичная гипералгезия

Тучные клетки, макрофаги

Нейтрофилы  
Гранулоциты

Повреждени  
e

Ноцицептивный  
Нейрон I порядка

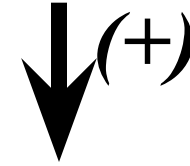
Головной  
Мозг

Спинной мозг

# Нестероидные противовоспалительные средства

- НПВС оказывают свое влияние на **периферическом** (тканевом) уровне через подавление синтеза циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2 или COX2) – фермента, участвующего в синтезе простагландинов (продуктов арахидоновой кислоты), вызывающих **воспаление** и **сенсibiliзирующих** ноцицепторы
  - Аналгетический эффект НПВС обусловлен **противовоспалительным** действием
- Центральный эффект НПВС опосредованный и обусловлен **подавлением** снижения уровня простагландинов в **цереброспинальной** жидкости

**Повреждающий стимул**



**мембрана**

**Phospholipids ← Phospholipase A<sub>2</sub>**

**Arachidonic acid**

**5-lipoxygenase**

**Leucotrienes**

**Cyclooxygenase (COX)**

**Endoperoxides**

**PGs**

**TxA<sub>2</sub>**

# Циклооксигеназа (COX)

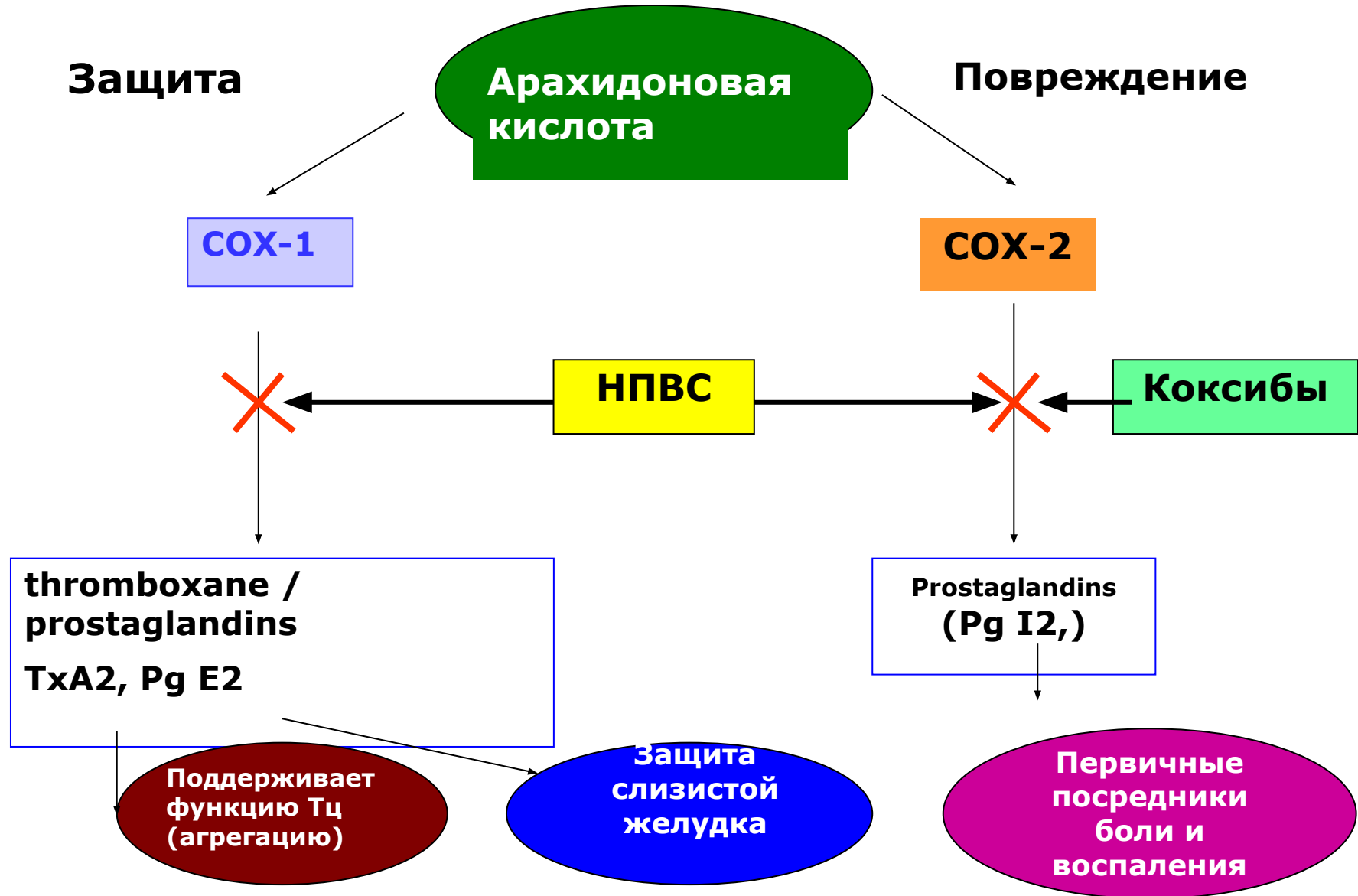
COX-1 (защитное действие) работает в физиологических условиях

- $\text{TxA}_2$  - агрегация тромбоцитов, вазоконстрикция
- $\text{PGE}_2$  - защитное влияние на ЖКТ,
- $\text{PGF}_2\alpha$  - стимулирует миометрий, дилататор бронхов

COX-2 (воспалительное действие) синтезируется в клетках при повреждении тканей.

- $\text{PGI}_2$  - воспаление,
  - эксудация, вазодилатация,
  - сенситизация ноцицепторов к БАВ, механическим стимулам
  - антиагрегация
- COX-3 (синтезируется в ЦНС).

# Как работают НПВС





# 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 PGF2 $\alpha$ )
- ЖК кровотечения/язвы (PGE)
- Коагуляционные нарушения
- Терапия варфарином (ТхА2)
- Гипертензия
- Сердечная недостаточность
- Прием диуретиков
- Почечная недостаточность((амингликозиды (гентамицин, амикацин)), диуретики, дегидратация
- Печеночная недостаточность

# Классификация НПВС



# Наиболее широко применяемые НПВП

## НПВП

Производные  
пропионовой  
кислоты

Кетопрофен  
Ибупрофен  
Напроксен

Производные  
уксусной  
кислоты

Диклофенак  
Кеторолак  
Индометацин

Производные  
эноловой  
кислоты

Оксикам  
Пироксикам  
Мелоксикам

Ингибиторы  
COX2

Целекоксиб  
Эторикоксиб  
Нимесулид

## Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы

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

# Показания к применению и способы применения НПВП и коксибов

## **Внутримышечно, внутривенно и перорально:**

- острая послеоперационная боль;
- ренальная колика;
- мигрень;
- дисменорея (S) (Level I [Cochrane Review]);
- растяжения связочного аппарата (N) (Level I);
- хронические боли в спине (коксибы) (N) (Level I [PRISMA]).

## **Эффективность при пери- и внутрисуставном введении**

- как компонент местной инфильтрационной аналгезии остается неясной (N) (Level I [PRISMA]) (данные об эффективности кеторолака противоречивы).

## **Местно**

- **кроме индометацина** - при лечении острых повреждений (деформаций), растяжений связок и спортивных травмах – диклофенак, ибупрофен, кетопрофен (спрей, гель или гель при растяжении суставов). (S) (Level I)

## **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 and nimesulide remains significant

## Эффективность и побочные эффекты НПВП и коксибов при периоперационном применении

- Коксибы не угнетают функцию тромбоцитов - снижают частоту периоперационной кровопотери в сравнении с НПВС (Level II).
- Коксибы и НПВС - схожие побочные эффекты со стороны **почек** (U) (Level I),
- Селективность в отношении COX2 снижает риск острого повреждения почек (N) (Level III-2).
- Внутривенное введение НПВП быстрее купирует почечную колику и эффективнее спазмолитиков (U) (Level I) (**метамезол, дипирон**).
- Коксибы и НПВП – схожая частота развития инфаркта миокарда:
  - у **целекоксиба – риск ниже, чем у других коксибов и всех НПВС** (Level I) – династат (парекоксиб –самый высокий риск);
  - у **напроксена - риск развития сердечно-сосудистых осложнений ниже, чем у других НПВС** (Level I);
- Частота язвенного поражения желудка при приеме коксибов в течение 5-7 дней ниже, чем у НПВС (Level II).

## Анальгин – производное пиразолона (метамизол)

Особенности действия	Область применения, способы введения и дозы и	Побочные эффекты
<ul style="list-style-type: none"><li>-Слабый противовоспалительный эффект</li><li>-Выраженный анальгетический и антипиретический, спазмолитический эффекты</li><li>-Не обладает ульцерогенным действием</li><li>-риск токсического поражения у метамизола существенно ниже чем у аспирина и других НСПВП</li></ul>	<p>почечная, кишечная, желчная колики, менструальные боли и т.п.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- баралгин нецелесообразно назначать в ситуациях, когда хирургические вмешательства не затрагивают структур, в которых можно ожидать спазмирования гладкой мускулатуры</li><li>-Суточная доза метмизола до 4 г, разовая до 1-1,5г</li></ul>	<p>Противопоказан при отсутствии данных о гемограмме, при обезвоживании бронхиальной астме, беременности, острой почечной недостаточности</p>

# Оксикамы

## Лорноксикам

- Период полувыведения 3-5 ч, отсутствие кумуляции, снижает риск передозировки и повышает безопасность применения
- Мощный ингибитор NO (более выражено, чем у диклофенака, ибупрофена и кеторолака)
- Стимулирует выработку эндогенного динарфина и  $\beta$ -эндорфина, что ведет к физиологической активации антиноцицептивной системы
- 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

# Парацетамол – механизм действия

- Оказывает центральное действие
  - Селективно ингибирует синтез P<sub>g</sub> 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 P<sub>g</sub> на уровне спинальных структур ЦНС
- **Не противопоказан:**
    - при кровоточивости
    - эрозивно-язвенном поражении ЖКТ
    - почечной недостаточности
    - бронхиальной астме
    - заболеваниях сердечно-сосудистой системы

## Безопасность парацетамола и методика применения

- Первое применение в операционной,
  - Скорость и интервал инфузии– 1 г в течение 15 мин каждые 4-6 часов
  - 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,
- **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)



# Принципы применения НПВП

1. Каждый класс НПВП обладает уникальными эффективностью и побочными эффектами.
2. Низкая эффективность одного из классов НПВП, может быть повышена путем замены на НПВП другого класса.
3. Использовать минимальную эффективную дозу от 3 до 5 дней, но не более 7 суток.
4. Парацетамол - альтернативный препарат или дополнение к НПВП.
5. Длительное применение препаратов с умеренной селективностью в отношении COX2 вызывает такие же побочные эффекты как и неселективные НПВП.
6. Применение препаратов с выраженной селективностью в отношении COX2 (не бокирует TxA2) - риск тромбообразования (инсульт, инфаркт миокарда).

# Кортикостероиды

## **Редуцирует болевой синдром разными путями**

- Противовоспалительное действие
- Уменьшает компрессию нервов
- Ингибирует спонтанное открытие  $\text{Na}^+$  каналов ноцицептивных нейронов

## **Эффективен при**

- Простагландин опосредованной боли (артриты, метастазы в кости)
- Не рекомендуется для длительного использования
- Противорвотный эффект
- Назначают 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 и ингибированием преобразования арахидоновой кислоты в простагдандины, и лейкотриены

## Опиаты и опиоиды: терминология и классификация

**Опиаты** – производные опиумного мака

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

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

# Классификация опиоидов по химической структуре

## I. Производные опия (опиаты):

- морфин
- кодеин
- омнопон

## II. Полусинтетические производные морфинана

(фенантрена):

- Гидроморфон
- Оксиморфон
- Леворфанол
- Оксикодон
- Агонист-антагонисты (буторфанол, налбуфин,)
- Частичный агонист (производное тебаина) - бупренорфин

Синтетические производные:

## III. Производные фенилпиперидина:

Меперидин (промедол)

Фентанил

Суфентанил

## IV. Фенилгептамины:

- Метадон

- Декстрометорфан.

Трамадол – синтетический опиоид, **производное циклогексанола.**

## Эффекты опиоидов при стимуляции различных типов рецепторов

	μ рецепторы	κ рецепторы	δ рецепторы
Локализация	μ <sub>1,2</sub> – супраспинальное - спинальное	κ <sub>1</sub> – спинальное κ <sub>3</sub> -супраспинальное	спинальное супраспинальное
Эффекты	Аналгезия - (μ <sub>1,2</sub> ) Депрессия дыхания (μ <sub>2</sub> ) Седация - μ <sub>2</sub> Эйфория - μ <sub>2</sub> Миоз μ <sub>2</sub> Психическая зависимость (сильная) - μ <sub>2</sub> Снижение перистальтики, спазм гладкомышечной мускулатуры - μ <sub>2</sub> Задержка мочи-μ <sub>2</sub>	аналгезия (слабая) Дисфория Седация Психическая, физическая зависимость (слабая)	Сильная спинальная аналгезия Аффективное поведение Депрессия дыхания (слабая) Снижение перистальтики (слабое) Пристрастие (слабое)
Агонисты	Морфин, кодеин, фентанил, омнопон, промедол, просидол	Пентазоцин, буторфанол, налбуфин	

# Побочные эффекты

- **Толерантность** - связана с «привыканием» рецепторов к применяемой дозе опиоида и снижением анальгетического эффекта при длительной терапии (у морфина - спустя 2-3 недели)
- **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.



# Классификация опиоидов по характеру взаимодействия опиоидов с $\mu$ -, $\kappa$ -, $\delta$ -, $\sigma$ - опиоидными анальгетиками

- I. Полные агонисты - опосредуют анальгетический эффект - через  $\mu$ -опиоидные рецепторы (вызывают максимальную биологическую реакцию (аналгезия, угнетение дыхания))
  
- II. Частичный агонист **бупренорфин** слабее активирует  $\mu$ -опиоидные рецепторы, неполные конформационные изменения
  
- III. Агонист-антагонисты связываются преимущественно с  $\kappa$ -опиоидными и блокируют  $\mu$ -опиоидные рецепторы (**пентазоцин, буторфанол, налбуфин**)

Основное клиническое значение имеют агонисты опиоидных  $\mu$ -рецепторов - морфин, омнопон, фентанил, промедол, просидол, трамадол, бупренорфин и другие препараты с морфиноподобными свойствами

# 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 (внутри и под кожу): разовая 0,02 г, суточная 0,05 г.
- п/к – 10 мг, в/в – 5 мг- медленно!
- Метаболизм – печенью: Морфин-3-глюкуронид,  
Морфин-6-глюкуронид : мощнее морфина в 4-5 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

# Фармакологические эффекты $\mu$ агонистов

## ЦНС

1. У лиц с болевым синдромом

- Аналгезия, седация и анксиолизис

- чувство благополучия, приятные «плавающие» ощущения, эйфория

## Сердечно-сосудистая система

- Снижает давление в малом круге кровообращения и

**ОПСС - морфин**

## ЖКТ

- Снижает диарею, вызывают запоры

## Дыхательная система

• Подавление кашля

- подавляют кашлевой центр в головном мозге

• **Папиллярный спазм** (сужение зрачков)

- Признак употребления опиоидов

## Морфин

• Сильный анальгетик

• Висцеральная боль купируется лучше, чем соматическая

• Степень аналгезии возрастает с дозировкой

• Купирует ноцицептивную и нейропатическую боль

• Связанные с болью реакции также снижаются - опасение, страх и вегетативные эффекты

• Лучшая толерантность к болевому синдрому

# Типичные побочные эффекты $\mu$ -агонистов (на примере морфина)

## ЦНС

- **Апатия:** Сонливость вялость
- **Когнитивные расстройства:**  
нарушения памяти, неспособность сконцентрироваться, ощущение отрешенности, отсутствие инициативы, дисфория
  - Повышение ВЧД (опосредованное – связано с депрессией дыхания и гиперкапнией)

## Дыхание

- Депрессия дыхания: главная причина смерти при передозировке опиоидов

## Сердечно - сосудистая система:

- брадикардия (вагусный 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
- Вызывает задержку мочи

# Меперидин - промедол

1. Атропиноподобный эффект : тахикардия, сухость слизистых, спазмолитик
2. Стимулирует миометрий
3. Метаболизируется до нормеперидина □ CNS - возбуждение
4. Снимает п/о дрожь
5. Взаимодействует с ингибиторами MAO □ 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
7. Противопоказан для длительного применения в связи накоплением токсического метаболита нормеперидина

# Фентанил

1. Быстрое начало и короткая продолжительность
2. Крайне липофилен
3. Метаболиты неактивны
4. Не является гистаминолибератором
5. 100 х сильнее морфина
6. Лечение хронического болевого синдрома в онкологии (пластыри – фендивия с различной скоростью высвобождения)
7. Купирование острой боли при оказании неотложной помощи в педиатрической практике и у взрослых (назальный спрей),
8. В анестезиологической практике применяют для вводной анестезии и поддержания аналгезии





# Омнопон

- Полусинтетическое производное опиумного мака
- Смесь алкалоидов опиума
- В структуре содержит 48 -50% морфина
- Содержит папаверин, обладает спазмолитическим эффектом
- Обладает меньшей анальгетической активностью, чем морфин
- Разовая - 30 мг, суточная - 100 мг (при сильной боли)

# Трамадол

1. Синтетический опиоид средней анальгетической силы (0,15 от потенциала морфина)
2. Слабый агонист  $\mu$  – рецепторов – по анальгетической активности соотносится с морфином как 1:10
3. Имеет второй - неопиоидный механизм анальгезии - тормозит обратный захват норадреналина и серотонина в структурах ЦНС
4. В терапевтических дозах не вызывает угнетения дыхания, кровообращения, задержку мочи
5. Является опиоидом выбора в лечении острых и хронических болевых синдромов средней интенсивности
6. Купирует послеоперационную дрожь
7. Противопоказан больным с приемом ингибиторов МАО
8. Применяют внутримышечно, внутривенно и внутрь. Разовая для приема - 50-100 мг, суточная максимальная - 400 мг.

# Бупренорфин – частичный агонист $\mu$ – рецепторов

1. Высокая липофильность, аффинитет, связывание с  $\mu$ -рецепторами
2. В 30-40 раз сильнее морфина
3. Замедленная кинетика и высокая продолжительность действия ( 6-8 ч)
4. Длительная депрессия дыхания трудно поддающаяся купированию налоксоном
5. Выраженная сонливость, тошнота
6. Мало влияет на моторику желудочно-кишечного тракта
7. Противопоказан больным с приемом ингибиторов MAO
8. Наличие эффекта «потолка»
9. Внутримышечно и в/в вводят 0,3 мг, перорально 0,2 – 0, 4мг каждые 6 – 8 часов.

# АГОНИСТЫ $\kappa$ - $\sigma$ -, антагонисты $\mu$ -рецепторов

- Агонисты  $\kappa$ - или  $\sigma$ -рецепторов
- Антагонисты  $\mu$ -рецепторов
- Применяются при легкой и средней боли
- Низкий наркотический потенциал
- Эффект потолка
- Вызывают синдром отмены у наркозависимых, принимавших агонисты  $\mu$ -рецепторов

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

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

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

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

дисфория галлюцинации (бупрофанол)

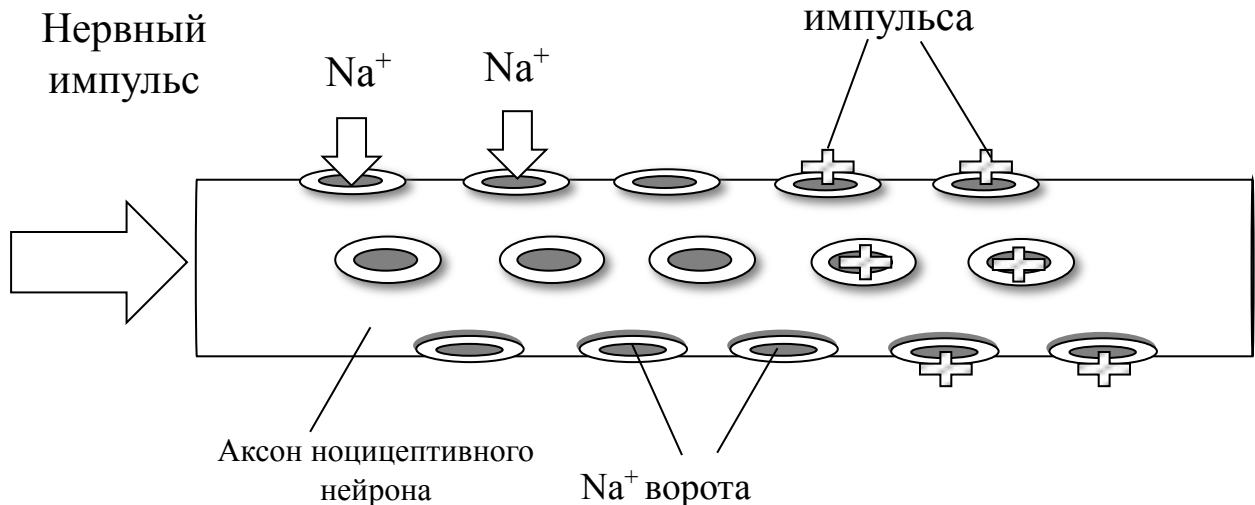
сонливость (налбуфин),

гипертензия (бупрофанол, пентазоцин)

# Местные анестетики

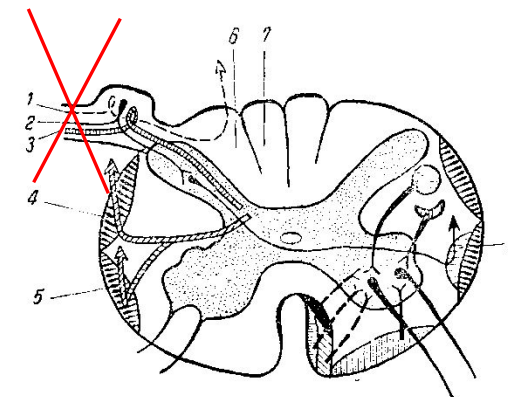
Нервная проводимость определяется потоком ионов  $\text{Na}^+$  через ворота  $\text{Na}^+$  каналов

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



- Прерывают афферентный поток болевых (ноцицептивных) стимулов от **периферических болевых рецепторов** в органах и тканях к **сегментарным** структурам ЦНС - спинальным ганглиям задних корешков спинного мозга и задним рогам спинного мозга.

- При инфильтрационной блокаде подобно НПВС проявляют местный противовоспалительный эффект



## Дозировки и способы введения наиболее широко применяемых местных анестетиков

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
Лидокаин	Инфильтрация (0,5-1). Эпидурально (1-2).	Быстро/60-120 мин	300 мг без адреналина. (400 мг для блокады нервов) 600 мг с адреналином

# Побочные эффекты местных анестетиков

- **Связаны с проявлением системной токсичности при непреднамеренном попадании в кровоток токсической дозы**
- Судороги
- Острая гипотензия
- Брадикардия
- Остановка дыхания
- Остановка кровообращения

# Показания к применению местных анестетиков

- **Абдоминальная хирургия** - эпидуральное обезболивание , местная анестезия
  - операции на органах брюшной полости и забрюшинного пространства
  - грыжесечение
- **Ортопедия и травматология** – эпидуральное обезболивание, регионарная анестезия
- Операции на бедре, колене, суставах, верхних конечностях
- **Торакальная хирургия** – эпидуральное обезболивание и паравертебральные блокады
  - Резекция легкого, плевротомия, резекция пищевода
- Сосудистая хирургия
- Лечение нейропатической боли при хроническом болевом синдроме



# Группы препаратов (адьювантов) для лечения нейропатической боли

Класс препарата	Название	Уровень доказательства
ТЦА	амитриптилин	I
Антиконвульсанты	Карбамазепин, вальпроат, <b>габапентин</b> , <b>прегабалин</b> , ламотриджин	I
Местные анестетики	<b>лидокаин</b>	II
$\alpha_2$ агонисты	клонидин	II
Мембранные стабилизаторы (кортикостероиды)	<b>Дексаметазон</b> (Ингибируют преобразование арахидоновой кислоты в простагландины,)	II
NMDA-антагонисты	<b>Кетамин</b> , декстарметорфан	II

## Трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (примеры терапии)

Амитриптилин, имипрамин (ТЦА)	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 (ТЦА)	25 мг утром или на ночь; наращивают по 25 мг/нед до 150 мг/сут	Менее выраженное холинолитическое действие
Венлафаксин (ИОЗСН)	37,5 мг x 2р/сут или 25 мг x 3/сут	Купирует нейропатические боли в покое и при движении после операций на грудной клетке
Дулоксетин (ИОЗСН)	От 30 до 60 мг дважды в день в течение месяца	Пошаговая терапия нейропатического болевого синдрома

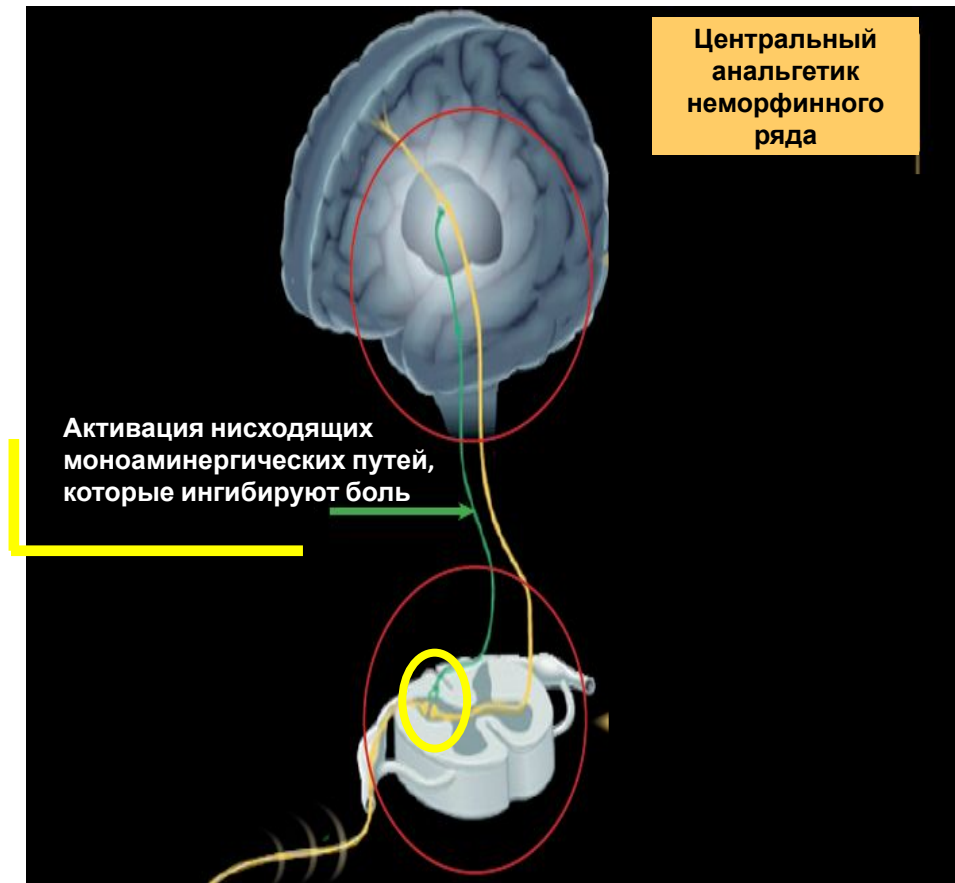
## Антиконвульсанты (противоэпилептические препараты)

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 в 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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  каналов;
- активизация ГАМК-системы;
- ингибирование NMDA-рецепторов (блокада  $\text{Ca}^{2+}$ , снижение уровня глутамата);

# Механизм действия нефопама

- Обладает центральным механизмом действия
- Ингибирует обратный захват норадреналина, серотонина
- Действует через:
  - адренергические  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ ,
  - допаминергические D2,
  - серотонинергические
- 5-HT1B и 5-HT2C рецепторы



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

# Акупан - методика применения и показания

- Внутримышечное введение:  
глубоко – 20 мг/инъекция.

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

- Внутривенное введение: в виде медленной в/в перфузии, в течение 15 минут,

- острая послеоперационная и посттравматическая боль,
- обезболивание родов, зубная боль,
- почечная и печеночная колики,
- премедикация перед болезненными процедурами.

# Противопоказания, взаимодействия и побочные эффекты

## Противопоказания

- Гиперчувствительность
- Дети младше 12 лет, из-за отсутствия клинических исследований
- Судороги или наличие судорожных расстройств в анамнезе
- Риск задержки мочи,
- Риск остроугольной глаукомы
- Беременность и период кормления грудью

## Взаимодействие и побочные эффекты

### (усиление серотонинергического эффекта)

- Спазмолитики на основе атропина
- Антихолинергические антипаркинсонические препараты
- Антидепрессанты на основе имипрамина и фенотиазиновых нейролептиков
- H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты
- Дизопирамид
- Алкоголь
- Седативные препараты

# Клофелин

- 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 анальгезии;
- Доза – 50 – 100 мкг внутривенно

# Механизмы антиноцицепции с участием моноаминергической системы

## 1. Внесинаптические $\alpha 2$ - подтип $\alpha 2A$

адренорецепторы:

механизм обратной связи – блокируют выделение  
НА в синаптическую щель

клофелин, дексметомедин - угнетают механизм

обратной связи (рис. 1)

## 2. Пресинаптические $\alpha 2B$ –блокируют

выделение SP и Glu

## 3. Вставочные $\alpha 2$ адренорецепторы –

стимулируют выделение  $\beta$ -эндорфина,

блокирующего выделение SP и Glu (рис. 2)

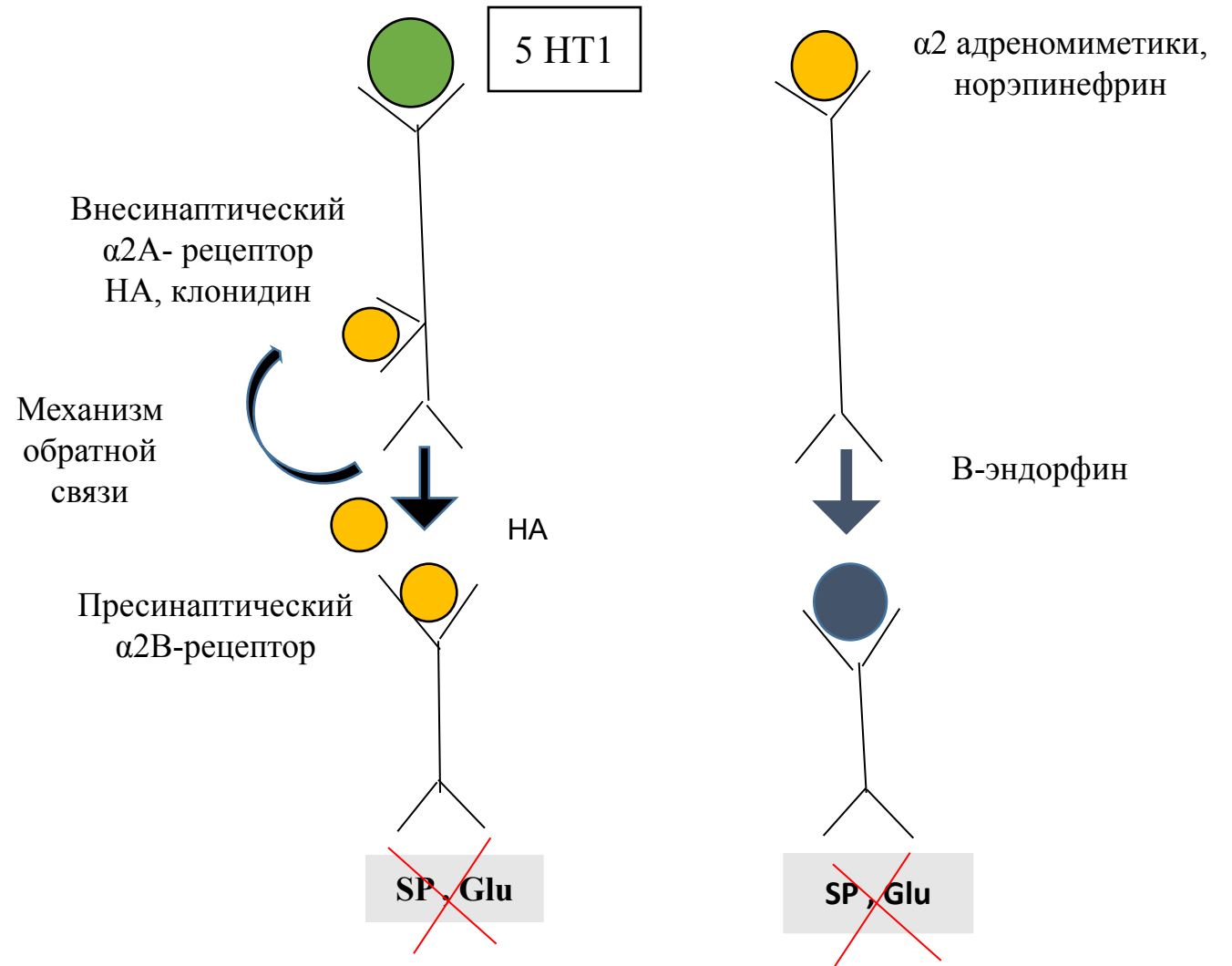


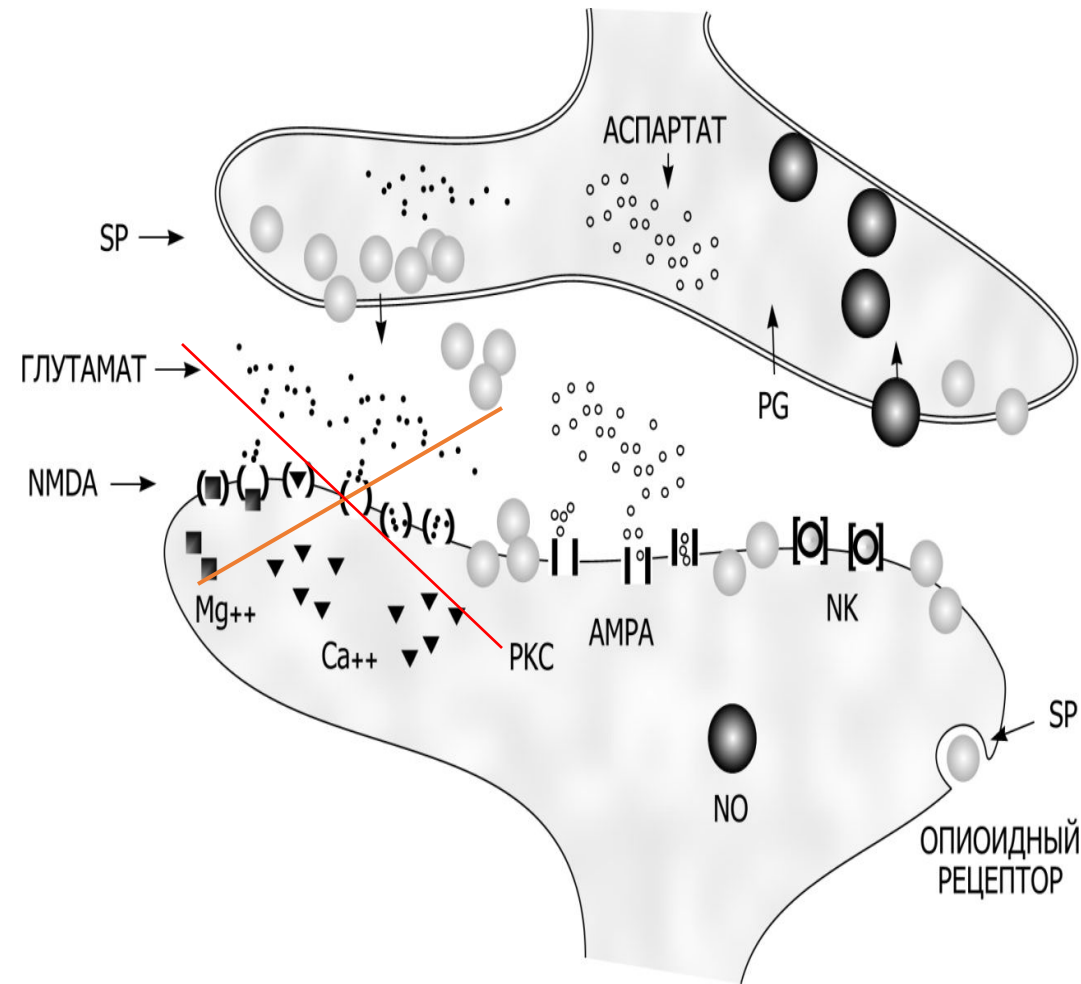
Рис 1.

Рис 2.



# Кетамин

- Антагонист NMDA-рецепторов;
- Гасит активность NMDA-рецепторов после возбуждения, снижая площадь болевого восприятия и аллодинии;
- Устраняет вторичную гипералгезию, аллодинию;
- Снижает потребность в опиоидах;
- Применяется совместно с опиоидами и восстанавливает анальгетический потенциал последних;
- Кетамин в сочетании с опиоидами, антиконвульсантами снижает фантомные боли в конечностях (уровень II);
- В субанестетических дозах (5-10 мг/час) не угнетает дыхание;



## **Кетамин и лидокаин в лечении нейропатической боли**

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

# Магний

- Магний считается антагонистом NMDA-рецепторов, но также обладает противовоспалительным действием.
- Эффекты связаны со снижением уровней IL-6 и TNF- $\alpha$  в плазме в послеоперационном периоде, что может способствовать снижению болевого синдрома
- Нагрузочная доза 35-50мг/кг, поддерживающая 6-20 мг/кг/час
- Суточная доза не более 160 ммоль/сут (40 г/сут)

## Другие адьюванты

- Центральные миорелаксанты - **tizанидин** (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 тизанидном, и amitриптилином уменьшает или устраняет каузалгическую и спастическую боль** после ампутации конечности;

# Методы оценки интенсивности болевого синдрома

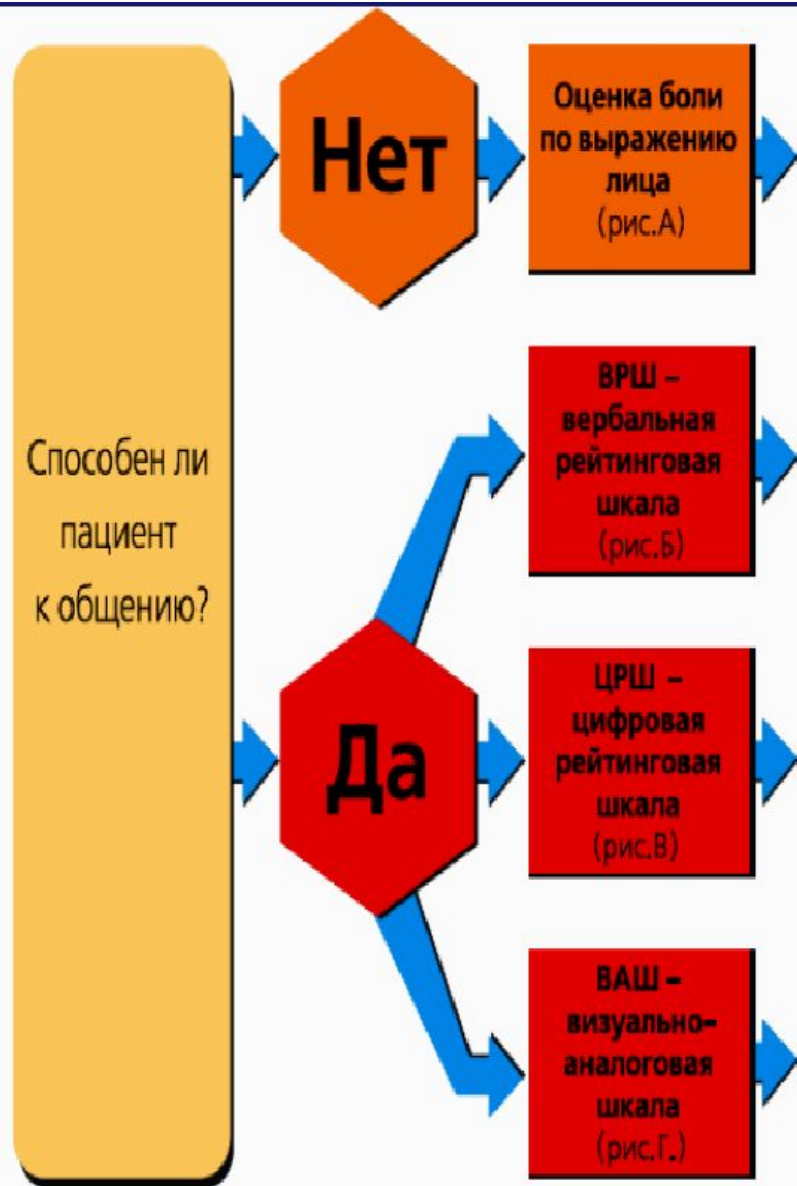


Рис.А. Шкала мимической оценки боли Wong-Baker\*



Рис.Б. ВРШ<sup>1</sup>

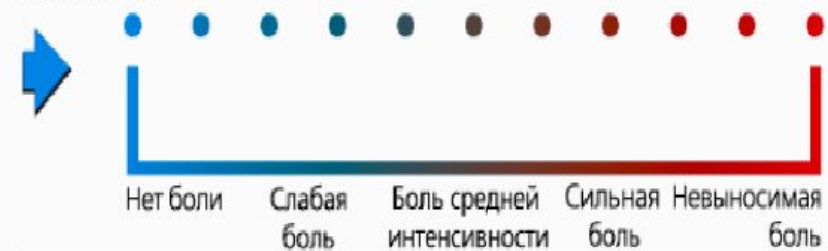


Рис.В. ЦРШ<sup>1</sup>



Рис.Г. ВАШ<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Адаптировано из McCaffery M, Pasero C: *Clinical Manual* 1999, с разрешения Elsevier.

\* С разрешения Elsevier.

# Оценка интенсивности острого болевого синдрома

Отрезок длиной 100 мм - ЦРШ (цифровая рейтинговая шкала)

- 0-5 мм нет боли
- 5-44 мм – слабая боль
- 45-69 мм – умеренная боль
- $\geq 70$  мм – сильная боль

# Пошаговая терапия болевого синдрома

- Слабый БС (44% или 44 мм) - **НСПВП + парацетамол**
- Умеренный БС (45 – 69%) - **трамадол + НСПВП + працетамол**
- Сильная боль (70-100%) – комплексная терапия:
  - НСПВП +
  - працетамол + сильные наркотические анальгетики (перорально морфин 10-20 мг до 3-4-х раз/сут или оксикодон 5-10 мг) или морфин подкожно
  - Этиопатогентический подход (устранение причины)
- Терапия адекватная интенсивности боли и безопасная для пациента
- Назначение сильных наркотических средств при любых видах слабой или умеренной боли **противопоказано**

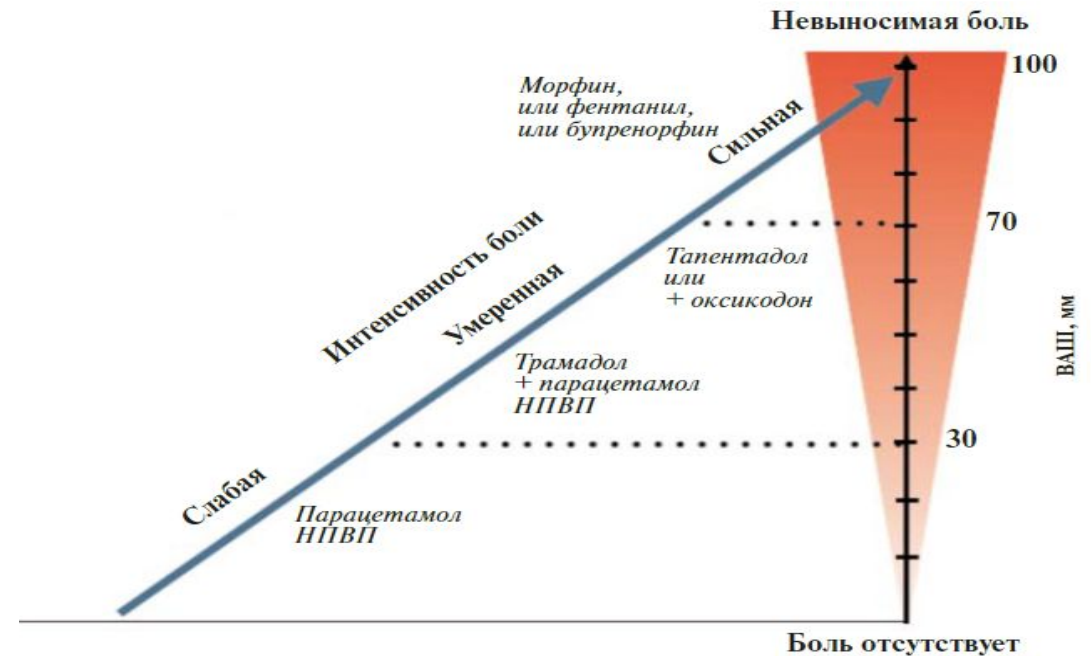
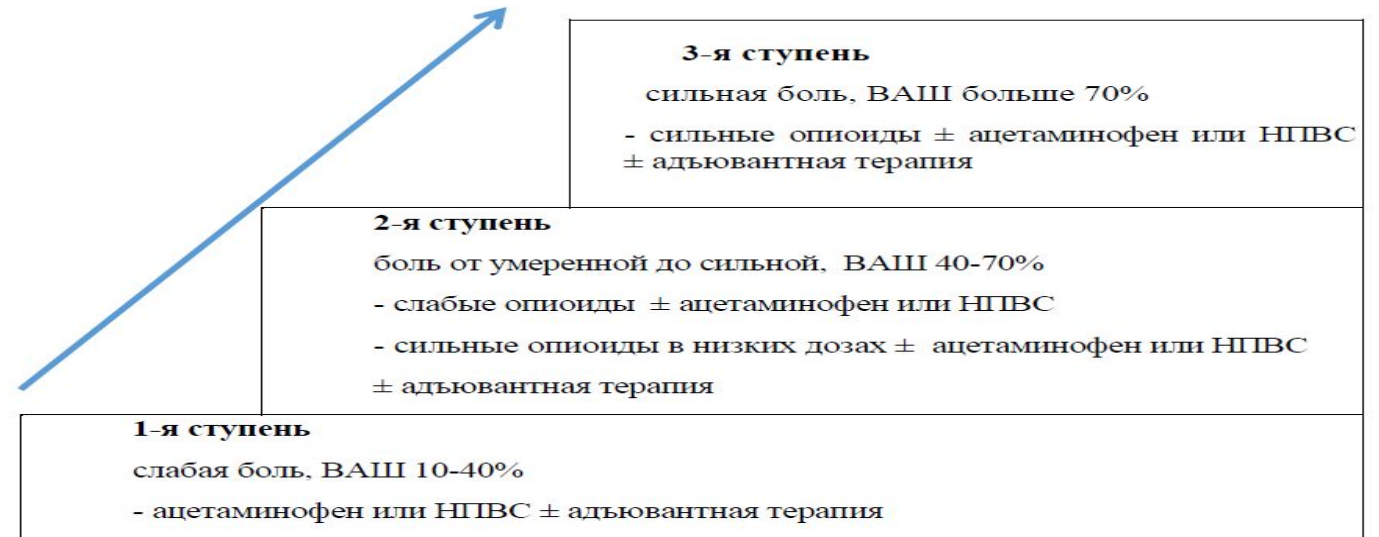
# Купирование острого болевого синдрома – Лестница ВОЗ

## Опиоидные анальгетики для лечения умеренной боли (ВАШ 40-70%)

- Трамадол
- Оксикодон
- Тапентадол

## Опиоидные анальгетики для лечения сильной боли (ВАШ 70-100%)

- Морфин
- Бупренорфин
- Фентанил





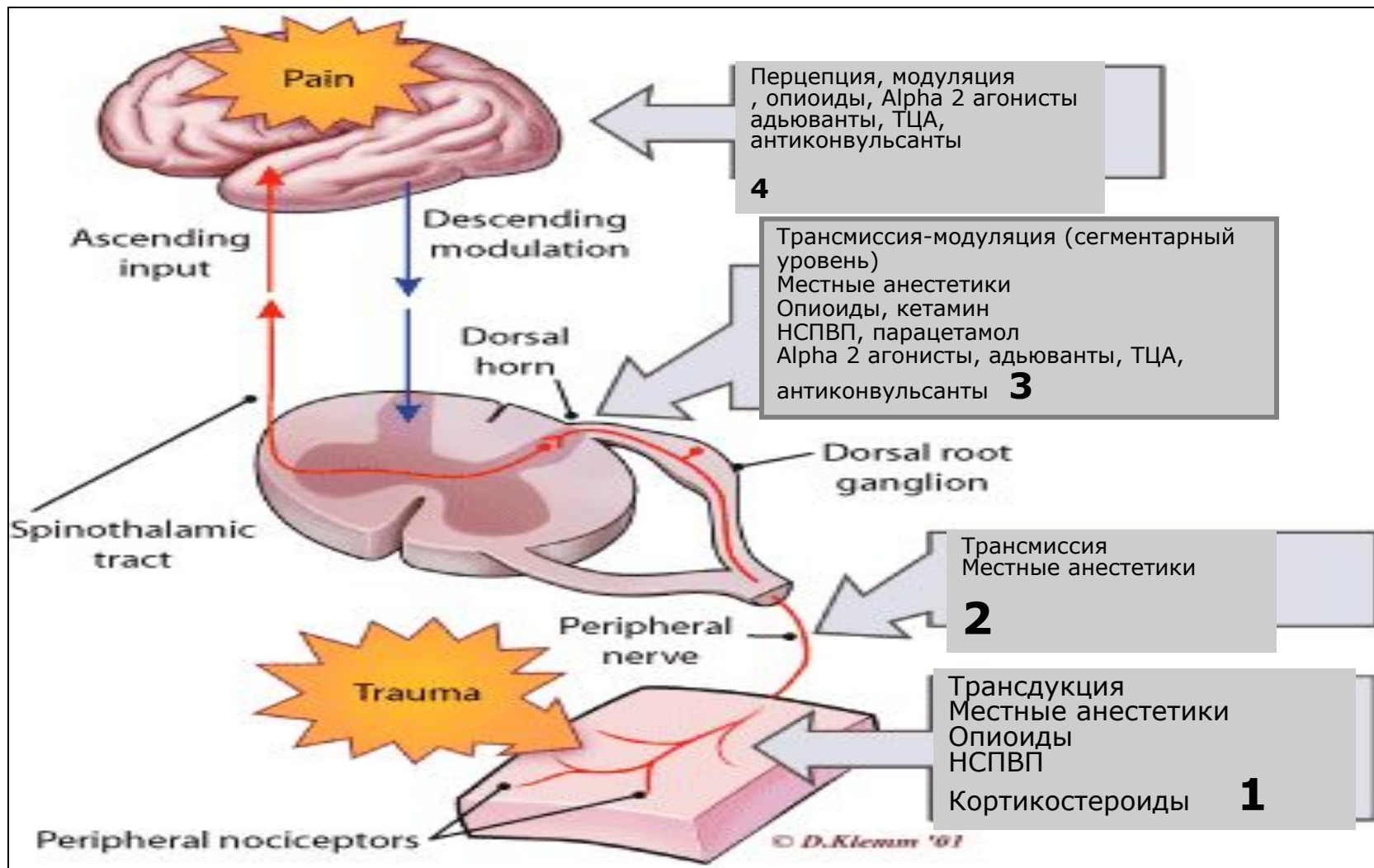
# Критерии эффективности купирования острого болевого синдрома

- Снижение боли на 30 – 35% (30-35 мм по ЦРШ) расценивается как клинически значимый эффект при острой послеоперационной боли, острой боли в отделении неотложной помощи, «прорывной боли» в онкологии, хронической боли.

# Основные принципы фармакотерапии болевого синдрома

<b>Боль слабая</b>	<b>Боль средняя</b>	<b>Боль сильная</b>
<b>НСПВП + парацетамол ± слабый опиоид</b>	<b>НСПВП + парацетамол + опиоиды ± регионарная аналгезия</b>	<b>НСПВП + парацетамол + продленная эпидуральная аналгезия ± опиоиды</b>

# Многоуровневая аналгезия



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

1. периферический, 2- сегментарный – корешки СМ, 3 – 4 – сегментарный уровень и ЦНС

# Преимущества и методы упреждающей аналгезии

- 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

# **Заключение**

- 1. Общим принципом послеоперационного обезболивания следует считать применение сбалансированной аналгезии**
- 2. Соблюдение принципа упреждающей и превентивной 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**
- 3. Индивидуальный подбор лекарственных средств, основанный на клинико-патофизиологической характеристике, может обеспечить рациональную терапию в каждом конкретном случае**
- 4. Сбалансированная аналгезия сокращает время выздоровления и риск развития хронической боли.**

# Заключение

# **Заключение**



# **Эйкозаноиды – продукты арахидоновой кислоты**

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

- Воспаление, эксудация, вазодилатация,
- Сенситизация ноцицепторов к БАВ, механическим стимулам
- Антиагрегация
- Регуляция почечного кровотока

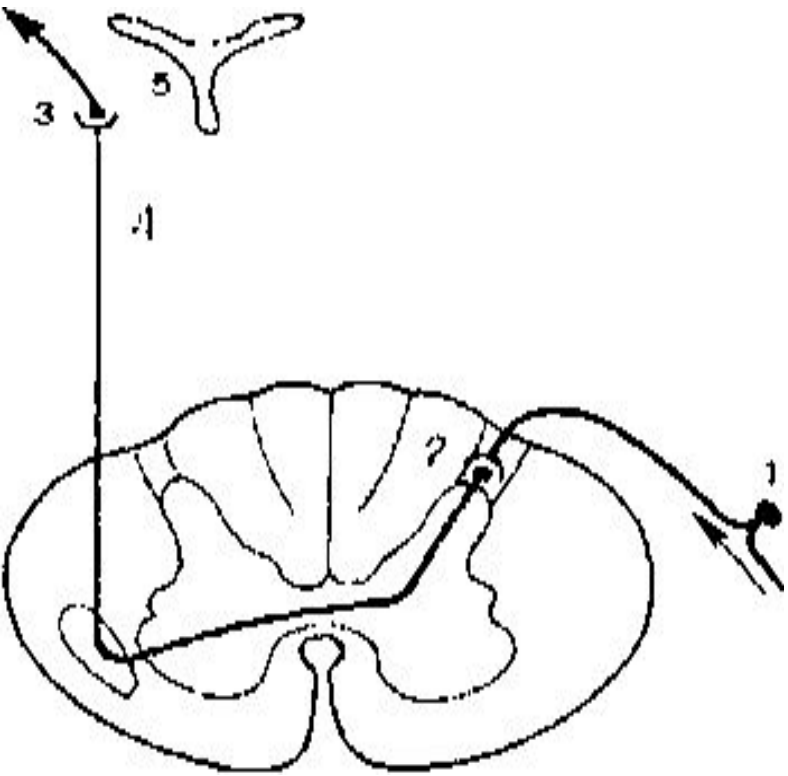
**TxA<sub>2</sub>** (синтезируется **COX-1**)  
Агрегация тромбоцитов  
Вазоконстрикция

**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

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.

# Характеристика лемнисковой и экстралемнисковой системы

## Лемнисковая

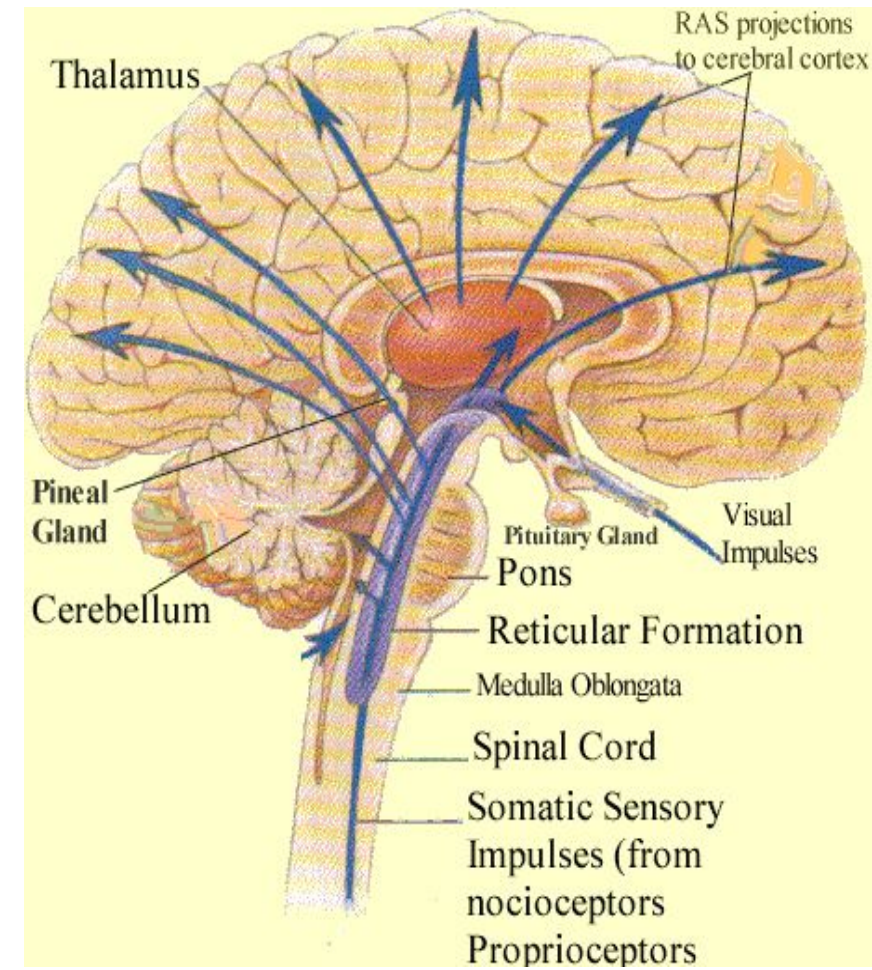
1. Латеральный спинно-таламический тракт - специфический, проводящий точную и быструю информацию о локализации и интенсивности болевого и температурного раздражения, различает и локализует его.
2. точная дискриминация интенсивности раздражения

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

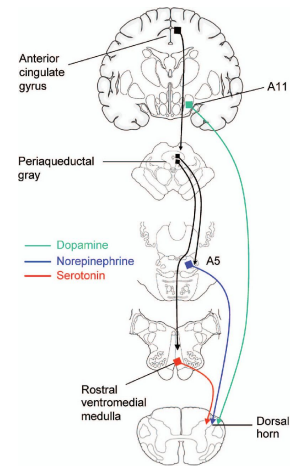
1. Проводит неспецифические виды чувствительности: медленную, диффузную боль; неспецифическую температурную чувствительность с низкой способностью к оценке интенсивности раздражения; грубое прикосновение и давление с очень приблизительной локализацией раздражения на поверхности кожи и низкой способностью 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



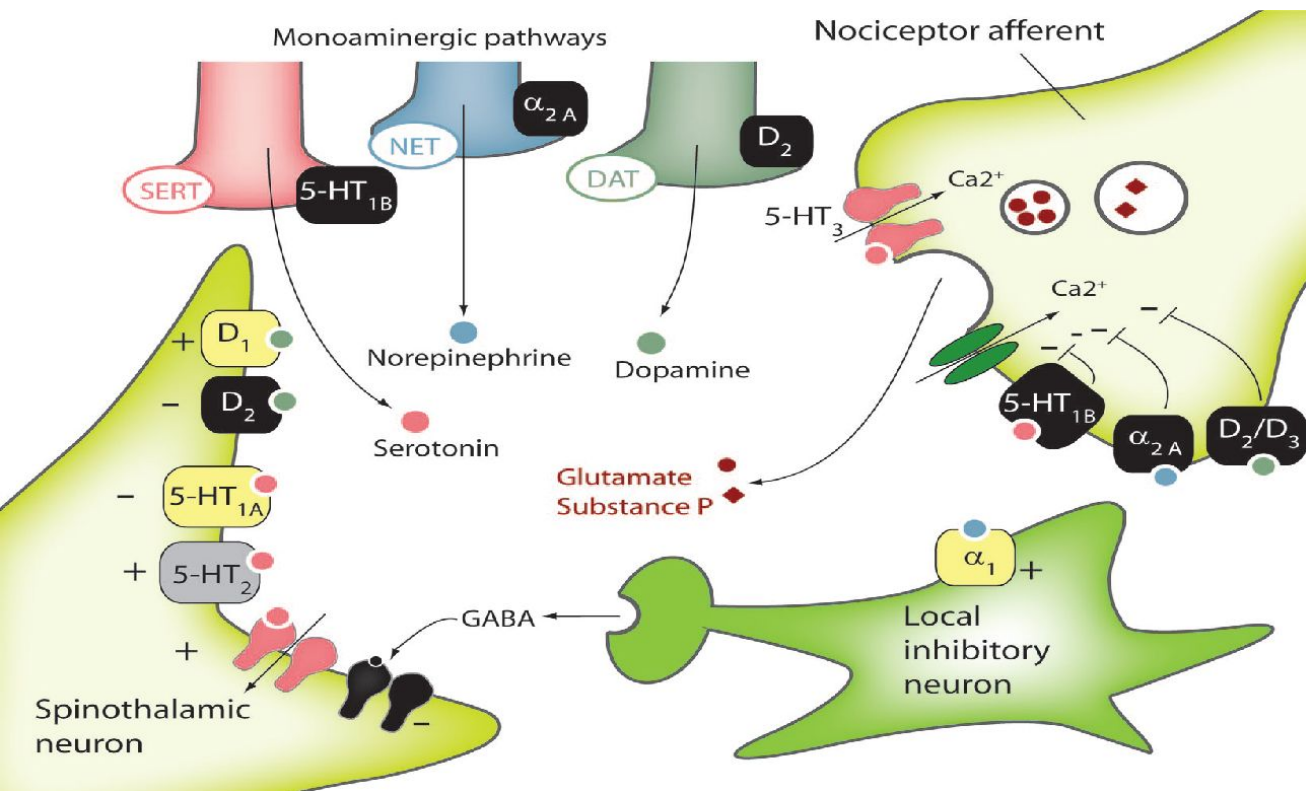
Одной из функций **ретикулярной формации** является придание аффективно-эмоциональной окраски сенсорным стимулам, в том числе болевым сигналам, идущим по неспецифическому передне-латеральному тракту, путем проведения афферентной информации к лимбической системе

# Моноаминергическая нисходящая модулирующая система



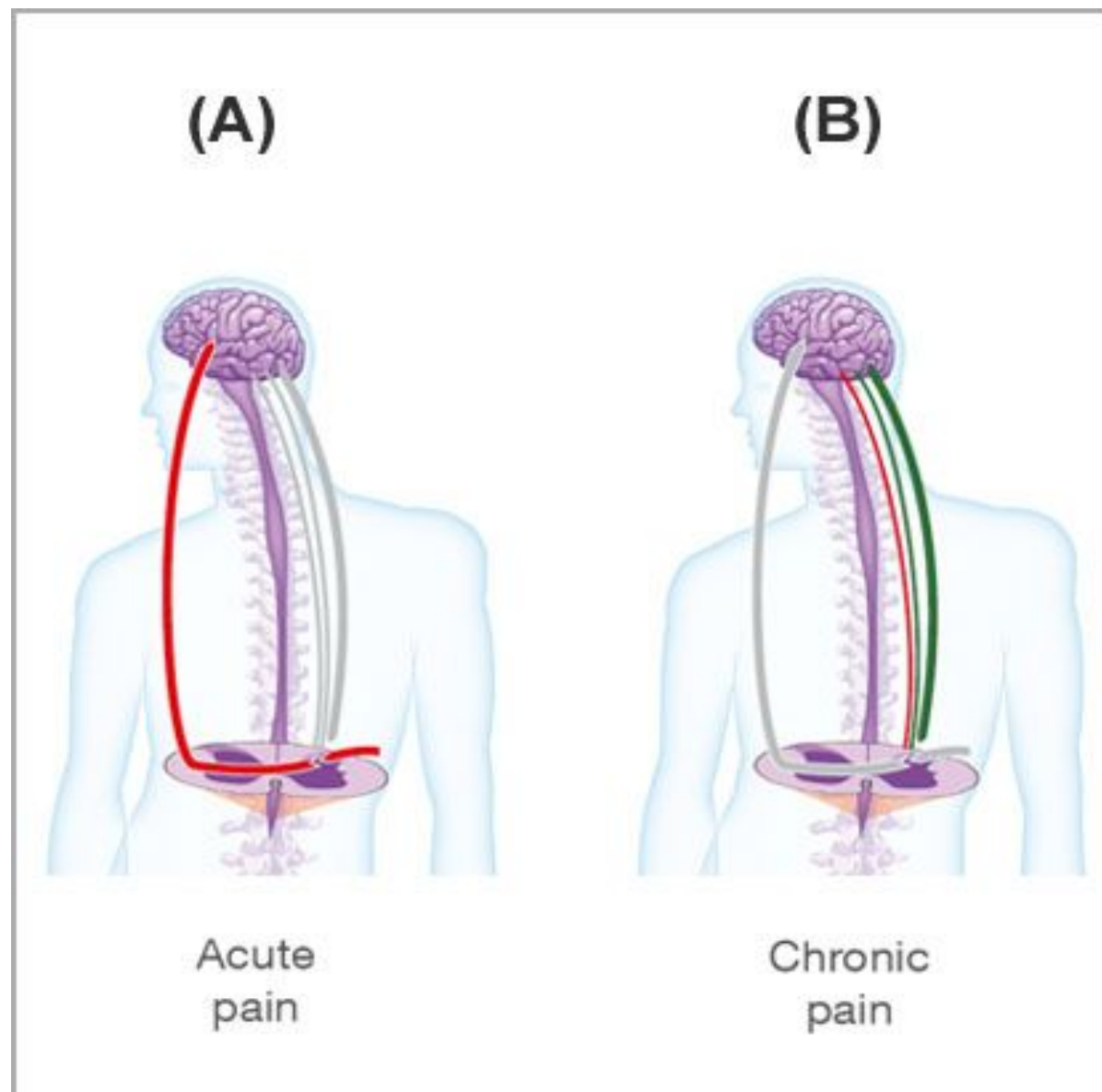
- **Серотонинергическая система:** передняя поясная извилина - околowodопроводное серое вещество (каудальный отдел среднего мозга) - locus coeruleus покрышки моста (A5) - гигантоклеточные ядра шва продолговатого мозга к задним рогам спинного мозга
- **Дофаминергические и адренергические пути:** вентромедиальные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

# Моноаминергическая 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 SER- серотонинтранспортер)

# Взаимоотношения опиатной и моноаминергических систем при острой и хронической боли



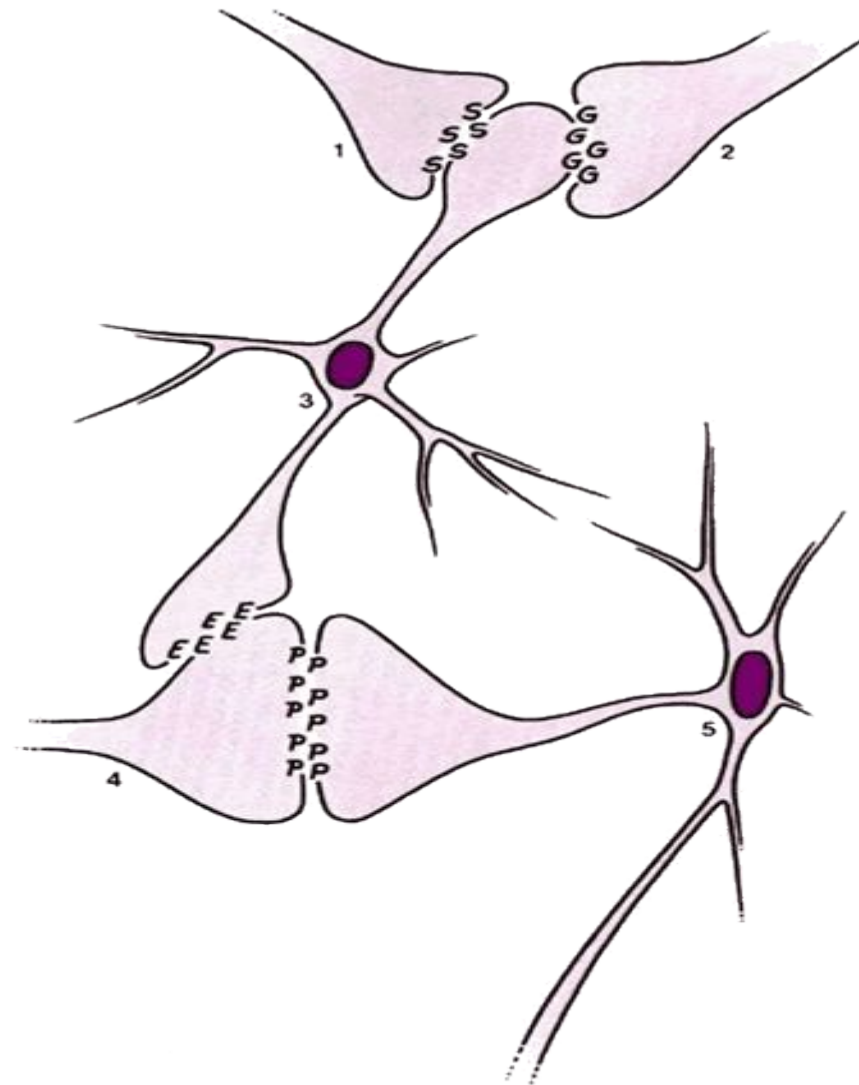
## Роль GABA (гамма-аминомасляная кислота ) в поддержании гомеостаза между активирующей и ингибирующей активностью ЦНС

- Действие GABA на глутаминергические афферентные терминалы 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 приводят не к тормозной гиперполяризации а возбуждению клетки, что лежит в основе формирования стойкой нейропатической боли (феномен sprouting). Из тормозного нейротрансмиттера GABA становится возбуждающим



## 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



## 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

# ***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)

# **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%

# ***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 COX<sub>1</sub>
- 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>- замедление выведения почками аминогликозидных и <math>\beta</math>-лактамных антибиотиков</p> <p>-Высокий антикоагуляционный потенциал</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

## ***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:  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$ ,  $\delta_1$  и  $\delta_2$
- Опиоидные рецепторы неспецифичны, и при их активации опиоидным анальгетиком развивается не только анальгезия, но и целый ряд побочных эффектов.

## 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,

# ***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

# ***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

# ***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  $\text{Na}^+$  каналов, а значит и большую
- продолжительность действия – не совсем так. В настоящий момент считается, что связь с белками кратковременна и **длительность определяется способностью растворяться в жирах**
- 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 – 600 мг (7 мг/кг)
- Клинические концентрации:

Блокада периферических нервов - 1% - 1,5%

СМА - запрещено

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

# **Бупивакаин**

- В 4 раза мощнее лидокаина
- Большая продолжительность действия
- Дифференцированное выключение сенсорных волокон
- Наибольшая способность связываться с белками – опасен при гипопротеемии
- Высокая кардиотоксичность (высокая липофильность и сродство к Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> 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
- Суточная - 400 мг
- 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 – 300 мг – поднижний уровень

# Преимущества эпидуральной аналгезии

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

# ***Преимущества многоуровневой аналгезии***

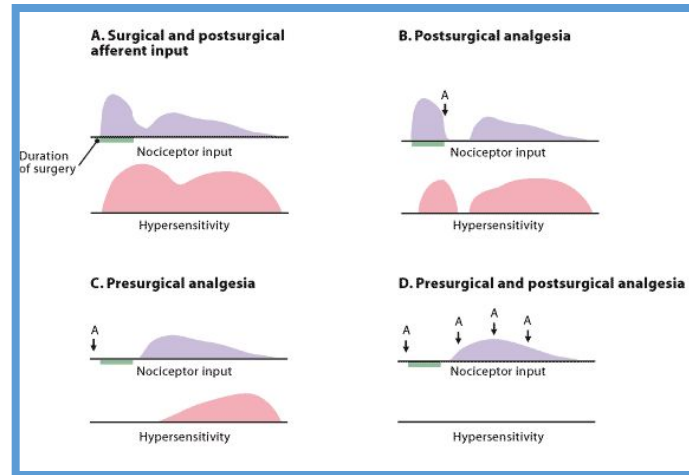
- Синергичное действие
- Снижение дозировки каждого препарата
- Повышение эффективности аналгезии
- Снижение периферической сенситизации ноцицепторов (воспалительного генеза)
- Профилактика нейропластических изменений в ЗРСМ (феномена wind up, аллодинии, вторичной гипералгезии )
- Снижение вероятности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

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

## Оперативные вмешательства



# 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

# ***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 аналгезия парацетамолом и НПВС позволяет снизить скорость эпидуральной инфузии ропивакаина у пациентов с гиповолемией, т. е. избежать развития гипотонии без потери качества обезболивания



# 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, <b>габапентин,</b> <b>прегабалин,</b> ламотриджин	I
Местные анестетики	<b>лидокаин</b>	II
$\alpha_2$ агонисты	клонидин	II
Мембранные стабилизаторы (кортикостероиды)	<b>дексаметазон</b>	II
NMDA-антагонисты	<b>Кетамин,</b> 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 ноцицептивная и нейропатическая боль

- 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;
- Связана с повреждением крупных нервов и сплетений;
- 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;

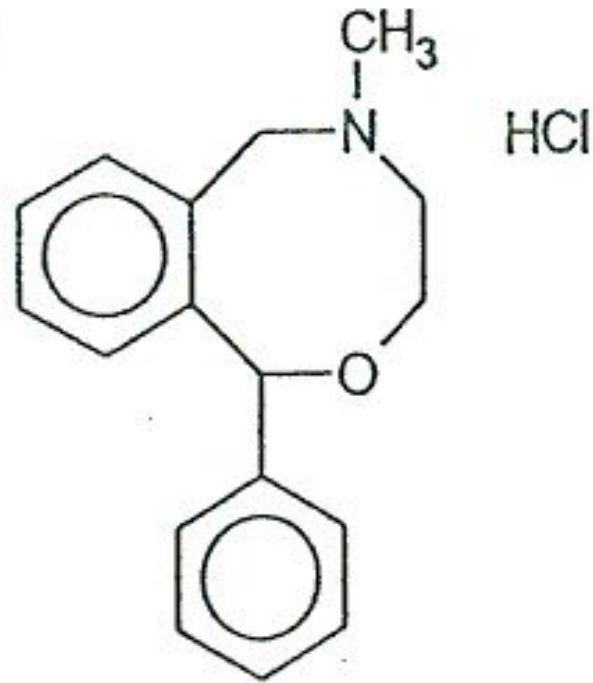
## **Кетамин и лидокаин в лечении нейропатической боли**

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

## 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



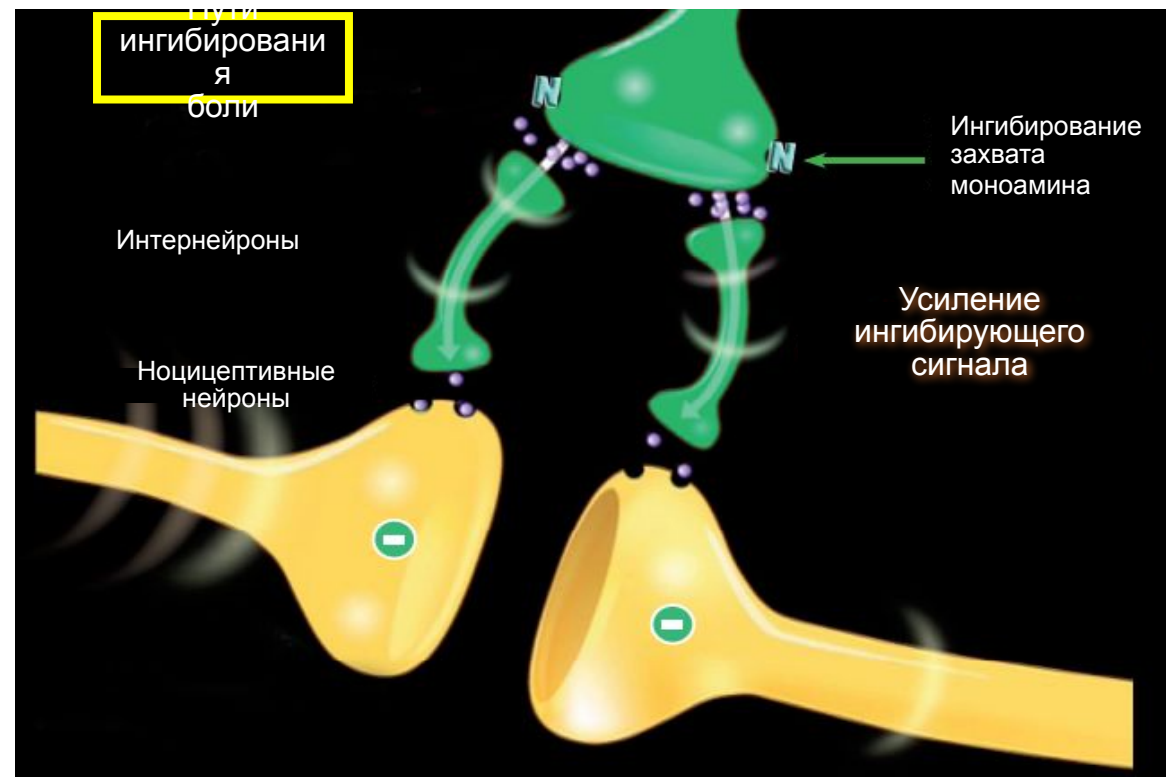
*Нефопам гидрохлорид*



# Как АКУПАН® контролирует боль?

АКУПАН® 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® активировывает адренергические, допаминергические и серотонинергические пути через:**
  - Адренергические  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$
  - Допаминергические  $D_2$
  - Серотонинергические  $5\text{-HT}_{1B}$  and  $5\text{-HT}_{2C}$
- **Не действует на:**
  - Допаминергические  $D_1$
  - Серотонинергические  $5\text{-HT}_{1A}$ ,  $5\text{-HT}_{2A}$ ,  $5\text{-HT}_3$  и  $5\text{-HT}_4$

\*Тест проводился с рецепторами ацетилхолина  
Girard P, Pharmacol Res. 2006

**АКУПАН® увеличивает концентрацию моноаминов  
в синаптической щели**

# Противопоказания, взаимодействия и побочные эффекты

## 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

## Взаимодействие и побочные эффекты

### (усиление серотонинергического эффекта)

- Спазмолитики на основе атропина
- Антихолинергические антипаркинсонические препараты
- Антидепрессанты на основе имипрамина и фенотиазиновых нейролептиков
- H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты
- Дизопирамид
- Алкоголь
- Седативные препараты

# 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)

# Рекомендации 2016 г

Guidelines on the Management of Postoperative Pain

A Clinical Practice Guideline

From the American Pain Society, the American Society of Regional

Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of

Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia,

- Мультиmodalная аналгезия должна сочетаться с нефармакологическими методами лечения.
  
- Мультиmodalная аналгезия подразумевает воздействие на разные механизмы ее формирования (периферический (нпвс), сегментарный (нейроаксиальная блокада), центральный уровни (опиоиды и адьювантные препараты).
- 
- Аналгезия с применением различной техники введения анальгетиков (например, нейроаксиально и системно) ускоряет снижение боли и потребность в назначении наркотических анальгетиков
- 
- В настоящее время поощряется применение регионарных методов аналгезии при операциях на конечностях, органах брюшной полости, грудной клетки в комбинации с системным введением анальгетиков.

• The Journal of Pain, Vol 17, No 2 (February), 2016: pp 131-157

• Available online at [www.jpain.org](http://www.jpain.org) and [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

## Рекомендации 2016 г

### Опиоиды

- Пероральный прием опиоидных анальгетиков предпочтителен у пациентов, которые могут принимать препараты таким способом.
- Предоперационное использование опиоидов не рекомендовано, поскольку нет данных, свидетельствующих о снижении выраженности послеоперационной боли и снижении потребности в анальгетиках в послеоперационном периоде.
- Внутримышечное введение препаратов не рекомендовано. Данный способ введения препаратов снижает абсорбцию, уменьшая эффективность анальгезии, вызывает боль при введении препаратов, не имеет явных преимуществ перед пероральным, внутривенным и ректальным способами введения препаратов.

# Рекомендации 2016 г

## Опиоиды

- Необходимо обеспечивать мониторинг степени седации, газообмена и возможного развития побочных эффектов, связанных с системным применением опиоидов.
- Пульсоксиметрия имеет низкую чувствительность при диагностике гиповентиляции, особенно, когда пациенты получают кислород. Капнография в таком случае является предпочтительной.
- К факторам риска развития гиповентиляции и требующие мониторинга являются наличие обструкции или сонного апноэ, а так же прием препаратов, угнетающих функцию ЦНС.
- Следует предусмотреть другие побочные эффекты, такие как тошнота и рвота, запоры, требующие коррекции в терапии и соответствующее лечение.



# Рекомендации 2016 г НПВС и парацетамол

- Пациентам, при отсутствии противопоказаний в схеме мультимодальной терапии показано использование НПВС и (или) парацетамола (ацетаминофен).
- Их применение в схеме мультимодальной аналгезии и снижает потребность в опиоидах.
- НПВС и парацетамол имеют разные точки приложения и поэтому дополняют друг-друга, усиливая эффективность аналгезии.
- Начало действия НПВС будет более быстрым при в/в применении, однако преимуществ в/в перед пероральным введением относительно качества обезболивания не выявлено.
- Несрастание костей при ортопедических операциях после применения НПВС, описанные у животных, не имеют подтверждения, описанного на основании высококачественных исследований у людей
- Обсервационные исследования показывают рост вероятности несостоятельности анастомозов (анатомической утечки) при операциях на толстой и прямой кишках

# НПВС, Целекоксиб

- НПВС противопоказаны для периоперационного введения при операциях на коронарных артериях, поскольку повышают риск кардиоваскулярных осложнений.
- Желудочно-кишечные кровотечения, острые язвы, нарушения функции почек и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – основные осложнения, встречающиеся при назначении НПВС
- Назначение **целекоксиба** (селективного блокатора ЦОГ 2) снижает риск развития осложнений со стороны ЖКТ.

# Целекоксиб

- Предоперационное введение **целекоксиба** (селективного блокатора ЦОГ 2) пациентам с предстоящим большим хирургическим вмешательством снижает потребность в опиоидах после оперативного вмешательства и выраженность послеоперационной боли
- В предоперационном периоде обычная дозировка целекоксиба составляет 200 – 400 мг за 30 мин – 1 час перед операцией.
- **Целекоксиб** противопоказан при коронарном шунтировании в связи с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений.

# Габапентин и прегабалин

- **Габапентин и прегабалин (лирика)** могут рассматриваться как компоненты мультимодальной анальгезии, которые снижают потребность в опиоидах и выраженность болевого синдрома при больших и малых оперативных вмешательствах.
- Оба препарата эффективны при предоперационном назначении (прегабалин – 150 – 300 мг или габапентин 600 -1200 мг) которые назначаются за 1-2 часа до начала оперативного вмешательства, так же после операции (габапентин 600 мг однократно или более или прегабалин 150-300 мг) через 12 часов.
- **Габапентин и прегабалин** наиболее эффективны при сильной боли в схеме мультимодальной терапии и в случаях высокой толерантности к опиоидам.
- Головокружение и седация, как наиболее частые побочные эффекты, не вызывают депрессии дыхания.
- Снижение дозы препаратов показано при нарушении функции почек (почечной недостаточности).

# Кетамин

- **Кетамин** рассматривается как компонент мультимодальной аналгезии, снижающий риск персистирующей боли после хирургических операций.
- Кетамин используется в пред-, интра и в послеоперационном периоде в широко варьирующих дозировках от болюсного введения в дозе 0,15-2 мг/кг до разреза с последующей инфузией или без нее в дозе от 0,12 мг/кг/час (2 мкг/кг/мин) до 2 мг/кг/час.
- Настоящее руководство рекомендует болюсное введение 0,5 мг/кг кетамина перед операцией с последующей инфузией кетамина в дозе 10 мкг/кг/мин интраоперационно и последующим послеоперационным введением в более низких дозировках.
- Побочные эффекты **Кетамина** связаны с кошмарными сновидениями и галлюцинациями
- **Кетамин** должен быть зарезервирован для лечения болевого синдрома после больших оперативных вмешательств и у пациентов с высокой резистентностью к опиоидам.

# Лидокаин

- Инфузия лидокаина показана взрослым пациентам, подвергшимся лапароскопическим и открытым абдоминальным операциям, не имеющим противопоказаний.
- Назначение лидокаина должно рассматриваться как одна из составляющих мультимодальной аналгезии.
- Внутривенная инфузия лидокаина снижает продолжительность пареза кишечника и улучшает качество аналгезии может применяться в периоперационном периоде.
- Болюсное введение 1,5 – 2 мг/кг (100-150 мг) в последующем должно сопровождаться инфузией 2-3 мг/кг/час до конца операции (основная доза 1,5 мг/кг с последующим введением 2 мг/кг/час интраоперационно).

# Локальная (регионарная) аналгезия

- введение местных анестетиков в зоне хирургического воздействия при таких операциях, как тотальное эндопротезирование коленного сустава, артроскопические оперативные вмешательства, кесарево сечение, лапароскопии и геморроидэктомия является эффективными способами купирования боли в схеме мультимодальной аналгезии
- Следует учитывать, что **длительное применение бупивакаина при операциях на плечевом и коленном суставах может вызвать хондролитизис** и требует осторожного подхода при выборе данного метода обезболивания
- Введение местных анестетиков интраплеврально после торакальных хирургических вмешательств не рекомендовано, поскольку не имеет отчетливого положительного эффекта несмотря на противоречивые данные ?
- Данная техника обезболивания может привести к развитию токсической реакции в связи с высокой системной абсорбцией местных анестетиков из внутривидеального пространства.
- Если данный способ обезболивания, как компонент мультимодальной аналгезии применяется, следует предусмотреть мониторинг витальных функций для раннего выявления и профилактики токсической реакции.

# Локальная (регионарная) аналгезия

- Использование регионарной аналгезии является эффективным компонентом мультимодальной аналгезии при торакотомии, операциях на суставах нижних конечностей, операциях на плечевом суставе, кесаревом сечении, геморроидэктомии, циркумцизии (особенно при операциях на суставах верхних и нижних конечностей).
- Следует проявлять настороженность при использовании эластометрических помп для длительного введения местных анестетиков, в связи со случаями их отказа и передозировкой анестетика, которая приводила к смертельным исходам.
- Длительное введение местного анестетика при регионарном методе аналгезии является предпочтительным, чем однократное введение в тех случаях, когда боль, обусловленная объемом и длительностью операции, вероятно, будет продолжительной, а однократное введение будет иметь ограниченный эффект.



# Клонидин

- Рекомендуется добавление **клонидина**, как адьюванта, при однократной периферической блокаде местным анестетиком, который увеличивает продолжительность регионарной аналгезии и может снизить вероятность продолжительной инфузии местного анестетика.
- Высокий риск, связанный с развитием побочных эффектов должен учитываться и перевешивать пользу при попытке любой ценой достичь увеличения продолжительности аналгезии.
- Добавление клонидина увеличивает длительность обезболивания на 2 часа, но может вызывать развитие таких побочных эффектов как гипотензия, седация, нарушение сознания.

# Нейроаксиальная блокада

- **Нейроаксиальная аналгезия** рекомендована при больших торакальных и абдоминальных операциях, особенно у пациентов с риском развития сердечно – сосудистых, легочных осложнений и пареза кишечника.
- Эпидуральная и спинальная аналгезии с или без добавления опиоидов сопровождаются снижением послеоперационной смертности, развития риска венозной тромбоэмболии, инфаркта миокарда, пневмонии, депрессии дыхания, продолжительности пареза кишечника по сравнению с системной аналгезией.
- Совместное с местным анестетиком эпидуральное назначение **клонидина** улучшает качество аналгезии в послеоперационном периоде по сравнению с аналгезией, обеспечиваемой введением одного местного анестетика, но ассоциируется с увеличением риска развития артериальной гипотензии
- Следует избегать нейроаксиальное назначение неостигмина, бензодиазепинов, кетамина, магнезии, трамадола с или без опиоидов, потому что доказательства их эффективности отсутствуют и четкие представлений об их пользе и вреде отсутствуют. Принимая во внимание, что вышеперечисленные препараты не выпускаются без консервантов, они могут оказывать повреждающее действие на нервную ткань.