

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ АДЬЮВАНТЫ ИЛИ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ?

А. Е. Карелов^{1,2}, К. М. Лебединский²

ANALGESIC ADJUVANTS OR ALTERNATIVE ANALGESICS?

A. E. Karelov^{1,2}, K. M. Lebedinsky²

¹Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова,

²Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург

Обзор посвящён фармакологическим, клиническим, этическим и правовым аспектам неопиоидной системной аналгезии, в частности использованию агонистов α_2 -адренергических и пуриновых рецепторов, β -адреноблокаторов, ингибиторов циклооксигеназы и антиконвульсантов как препаратов, уменьшающих потребность в опиоидах, а в ряде случаев позволяющих полностью от них отказаться.

Ключевые слова: адьюванты аналгетические, сенситизация центральная, клонидин, пурины, АТФ, эсмолол, кетамин, прегабалин.

The review deals with the pharmacological, clinical, ethical, and legal aspects of systemic non-opioid analgesia, in particular the use of α_2 -adrenergic and purine receptor agonists, β -adrenoblockers, cyclooxygenase inhibitors, and anticonvulsants as drugs that reduce the needs for opioids and, in number of cases, allow their complete refusal.

Key words: analgesic adjuvants, central sensitization, clonidine, purines, ATP, esmolol, ketamine, pregabalin.

Один из многочисленных парадоксов современной анестезиологии, как известно, заключается в том, что краеугольный камень общей анестезии – собственно обезболивание – неподвластен пока прямой количественной оценке. Мы уже повседневно можем объективно оценивать глубину сна, степень нейромышечного блока, эффективность всех составляющих вегетативной коррекции, но в условиях отсутствия сознания пациента лишены даже такого по определению субъективного средства контроля уровня боли, как визуально-аналоговые шкалы. Косвенные же методы оценки ноцицепции, основанные на мониторинге тех или иных механизмов острой адаптации (активность симпатического канала вегетативной регуляции, включая различные варианты анализа ритма сердца и показателей кровообращения, уровни в плазме крови катехоламинов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, глюкозы, свободных жирных кислот и т. д.), страдают очевидной «зашумлённостью», нередко многократно превышающей полезный сигнал. Невозможность напрямую оценивать и сравнивать эффективность решения основной задачи анестезиолога создает почву для методической неопределённости в любом исследовании интраоперационной аналгезии.

Теоретическая модель идеального обезболивания предполагает, как известно, полную ноци-

цептивную деафферентацию. Технически это достижимо лишь при полной блокаде афферентных волокон, лежащих дистальнее любых анатомических ветвлений и синаптических переключений, т. е. максимально близко к точке ноцицептивного воздействия, и реализуется методами инфильтрационной и/или в ряде случаев – проводниковой местной анестезии. При более проксимальной блокаде (например, на уровне спинальных корешков или непосредственно спинного мозга) такой «абсолютный» обезболивающий эффект достигим далеко не всегда из-за полисегментарной перекрестной иннервации, в том числе в виде нервных сплетений с высокой анатомической вариативностью, несовпадения сегментарных границ дерма-, мио-, остео- и висцеротомов и наличия афферентных волокон в структурах вегетативной нервной системы, анатомически не совпадающих с соматической иннервацией. Например, высокий торакальный эпидуральный блок не может считаться радикальным решением для вмешательств на грудной клетке и верхнем этаже брюшной полости из-за наличия афферентных волокон в составе обоих блуждающих и обоих диафрагмальных нервов.

В итоге наиболее универсальными аналгетиками были и пока остаются разнообразные препараты системного применения. Они действуют на рецепторы синаптических контактов или свобод-

ной мембраны тех или иных нейронов афферентного пути и способны снизить интенсивность сигнала, отражающего действие достаточно мощного ноцицептивного фактора. При этом, однако, они редко полностью прерывают передачу импульсов («Чувствую, но не болит!» – говорит пациент), а если эффект и достигает такой мощности, то непременно сопровождается выраженным угнетением интегративной деятельности центральной нервной системы, включая подавление сознания. Яркий пример такой «анестезии анальгетиком» – так называемая *центральная анальгезия* полными агонистами опиоидных рецепторов в дозе (например, $100 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ фентанила или $3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ морфина), когда наблюдается угнетение сознания, т. е. достигается моноанестезия опиоидом. В то же время именно способность обезболить пациентов, находящихся в ясном сознании, можно считать специфическим отличительным свойством, позволяющим провести грань между «чистыми» анальгетиками и анестетиками. И в этом плане системный анальгетический эффект опиоидов пока остаётся эталоном.

Однако сами опиоиды как фармакологическая группа сегодня не могут считаться идеальным средством обезболивания. Свойственный им высокий наркотенный потенциал и, что тоже немало важно, соответствующая репутация в массовом сознании, подавление инспираторного драйва и моторики желудочно-кишечного тракта, опасные побочные эффекты реверсии [19, 24], свойственный ремифентанилу феномен опиоидной гиперальгезии [47], а в нашей стране ещё и скудость арсенала доступных опиоидов, и «формально-документальные» сложности их назначения во многих типовых ситуациях [2] делают эту группу препаратов весьма далёкой от модели клинического эталона. В этом контексте понятны, с одной стороны, фокусировка внимания исследователей на поиске путей снижения доз опиоидов или так называемой «*потребности в опиоидах*» [17], в том числе и в детской практике [1], или вовсе альтернатив опиоидной системной анальгезии [27, 28, 32, 38, 42, 44, 45] и многие другие, а с другой – априорные сомнения коллег-учёных в потенциальной эффективности, целесообразности и даже этичности поиска таких путей и альтернатив [11, 15].

Вопрос о правовой и, в особенности, этической дозволенности исследований типа «агонист ХУ-рецепторов *вместо фентанила* (альфентанила, ремифентанила и т. д.)» давно вызывает у отечественной профессиональной аудитории живой интерес, требует обоснованного ответа и потому является одним из важных объектов внимания в настоящем обзоре. Пока же лишь отметим, что многие цитированные ниже пионерские работы по «*опиоид-замещающей*» (т. е. безопиоидной) анальгезии проводили в таких странах, как Швеция и

США, традиционно отличающихся непреклонной жёсткостью этических подходов к планированию клинических исследований. Это стало возможным, прежде всего, из-за обширной доклинической доказательной базы, обосновывающей наличие у неопиоидных анальгетиков достаточно мощного обезболивающего эффекта.

Действительно, в последние несколько десятилетий сформировались не только фундаментально-научные, но и прикладные клинические представления о системном анальгетическом эффекте нескольких групп препаратов, не являющихся (точнее, *не являвшихся*) анальгетиками по своему исходному назначению. Важнейшим атрибутом действия этих препаратов является способность достоверно уменьшать выраженность боли того или иного типа у пациентов, находящихся в ясном сознании. Это условие чрезвычайно важно, в частности, потому, что многие из них (как, впрочем, и опиоиды, и даже центральные нейроаксиальные блокады!) обладают способностью *напрямую* подавлять те физиологические реакции, которые формируют в сознании врача типовую картину вегетативного ответа на ноцицептивное воздействие у пациента в наркозе. Речь идёт о прямой вазодилатации, снижении частоты сердечных сокращений, уровня аэробного метаболизма, плазменных концентраций тех или иных маркёров хирургического стресса и т. д. Если в подобной ситуации не ориентироваться на критерий наличия у препарата эффекта анальгезии в сознании, во многих случаях может сложиться впечатление, что во время операции мы не столько обезболиваем, сколько передвигаем стрелки тех приборов, которым привыкли верить, а подход к обезболиванию, утрачивая всякое теоретическое начало, приобретает чисто эмпирический характер.

Ещё одним «*моментом истины*» может служить интенсивность боли после операции. Безусловно, она зависит и от выбора схемы послеоперационной анальгезии, но в силу хорошо изученного сегодня механизма центральной сенситизации сама потребность в обезболивающих средствах в этот период тесно связана с эффективностью обезболивания во время вмешательства. В этой связи неизменно удивляют результаты широкомасштабных работ по изучению эффективности терапии послеоперационного болевого синдрома: в одной из них было, например, продемонстрировано, что около 80% хирургических пациентов испытывают боль после операции, из них 86% имели среднюю, тяжёлую или даже экстремально тяжёлую степень тяжести болевого синдрома [18]. Несколько лучшие результаты получены в исследовании M. Sommer et al. (2008), где среднетяжелую и тяжёлую боль отметили до 71% пациентов после некоторых типов операций [46]. Вследствие этого, как принято считать, развивается хронический послеопераци-

онный болевой синдром, который плохо поддаётся терапевтическим вмешательствам [23, 26].

Попытаемся проанализировать сегодняшнее положение дел с интраоперационной неопиоидной анальгезией, помня о критериях (а) анальгезии в сознании и (б) интенсивности боли после операции как двух гарантиях того, что не принимаем за анальгезию во время операции прямую коррекцию тем или иным препаратом вовлечённых в ноцицептивный ответ вегетативных функций.

Препараты группы α_2 -адреноагонистов (клонидин – клофелин и его аналоги) первоначально предназначались для коррекции артериальной гипертензии различного генеза. Однако глубокое изучение распределения адренорецепторов и эффектов активации различных их подклассов показало существенное противоболевое действие этих средств. Исследования лаборатории академика Ю. Д. Игнатова (1940–2013) ещё в восьмидесятые годы прошлого века убедительно продемонстрировали обезболивающий потенциал центральных α_2 -адреноагонистов в экспериментах на животных, после чего препараты этого класса были внедрены для лечения боли в различных клинических ситуациях [5]. Обезболивающая эффективность клонидина в периоперационном периоде была изучена под руководством Н. А. Осиповой. Показано, что подкожное введение 100 мкг клонидина перед операцией значительно снижало интенсивность боли после неё, удлиняя промежуток времени до первого назначения опиоидного агониста на 3–6 ч, а суммарная потребность в опиоидах снизилась в 100 раз [14]. В. А. Михайловичу и др. (1996) удалось продемонстрировать эффективность клонидина как анальгетического компонента анестезии, а также показать, что внутривенное введение 100 мкг препарата при болевом синдроме вследствие острого инфаркта миокарда уже через 10 мин статистически значимо снижает интенсивность болевых ощущений [12]. Особое место заняла схема анестезиологического обеспечения с применением клонидина у нейрохирургических пациентов, разработанная А. Н. Кондратьевым и его сотрудниками в Российском НИИ нейрохирургии им. А. Л. Поленова [10]. В России только что зарегистрирован дексметомидин (Дексдор, Precedex), ещё один агонист центральных α_2 -адренорецепторов, который также показал хорошую противоболевую эффективность после операции [22, 29]. Дексметомидин давно и очень широко используют как интраоперационный анальгетик в ветеринарии за рубежом [30], где интерес к этическим вопросам уже много лет простирается, как хорошо известно, вплоть до жёсткой регламентации процедур общей анестезии при выведении из опыта мелких лабораторных животных и при убойе скота.

Подчеркнём, что действующие в России «Инструкции по применению» раствора клофелина

для внутривенного введения (ЛСР-001049/08-260208 и ЛС-001627-020606) и фармакопейная статья ГФ XII (ФС 42-0245-07) не предусматривают его использования с какими-либо другими целями, кроме купирования гипертонического криза. Каков же в таком случае правовой статус применения клофелина в качестве интраоперационного анальгетика и вообще методики адренопозитивной анальгезии?

Поскольку дальше нам придётся неоднократно цитировать зарубежные и отечественные работы, в которых препараты использовали не по фармакопейным показаниям, и все эти работы получали одобрение весьма авторитетных этических комитетов, необходимо остановиться на правовой сути этой коллизии и практических выводах для врачей. Почему разрешение этического комитета университета на клиническое изучение препарата по новому показанию, пока не отражённому в фармакопее и инструкции, не вызывает вопросов за рубежом и в редакциях международных журналов, но вызывает опасения и протест у высококвалифицированных отечественных специалистов? Не субъективны и не надуманны ли эти возражения? Ведь правовой статус российской ГФ-XII и действующей Европейской фармакопее (в разработке которой, кстати, участвовали отечественные фармакологи!) очень близок, а подозревать европейских коллег в поголовном правовом нигилизме нелогично. Скажем сразу определенно – сомнения и возражения коллег-россиян вполне обоснованы, и вот почему.

Дело в том, что в разных странах сложившаяся практика «нефармакопейного» применения лекарственных препаратов существенно различается. Так, в Евросоюзе лекарство, не зарегистрированное в данной стране, может быть официально закуплено и применено у пациента в течение ближайших 24 ч на основании формального письменного запроса любого лицензированного лечащего врача в регулирующий орган национального Министерства здравоохранения (т. е. решение принимает врач!). В Великобритании, странах Британского содружества и США в справочниках по фармакотерапии, помимо фармакопейных показаний к применению препарата, обычно указываются так называемые показания «off label» (букв. англ. «не помеченные»). В то же время в нашей стране сложившаяся в последнее десятилетие практика применения норм уголовного, административного, налогового и гражданского права судами, органами надзора и следствия отражает принципиально иной подход. С позиций правовой защищённости субъекта любой деятельности она однозначно предписывает норму «запрещено всё, что в явной форме не разрешено законом!» в противовес другой известной правовой максиме – «разрешено всё, что прямо законом не запрещено!». В случае с фармакопейной

статьей и «Инструкцией по применению» лекарственного препарата последний принцип означает запрет использования в случае наличия у пациента обозначенных в этих документах абсолютных противопоказаний. Первая же формула, к которой склоняется сегодня отечественная правоприменительная практика, означает запрет применения во всех случаях, кроме указанных в разделе «Показания», а также в любых режимах, отличных от указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Следовательно, использование любых препаратов по показаниям или способом, не предусмотренным фармакопеей и инструкцией, действительно может послужить у нас основанием для преследования или иска. Обстоятельствами, делающими отступление от инструкции неуязвимым с точки зрения современного правоприменения в России, могут быть *только* следующие два случая.

Во-первых, это наличие *протокола клинического исследования*, утверждённого федеральным органом исполнительной власти (ст. 5 Федерального закона РФ от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ, в данном случае – Минздравом РФ), или *разового разрешения* органа управления здравоохранением на приобретение и применение препарата. В этом случае ответственность и за нарушение неотменённой инструкции или применение препарата в отсутствие таковой, и за возможные последствия берёт на себя разрешительная инстанция.

Во-вторых, это ситуация *крайней необходимости* (ст. 39 Общей части УК, ст. 2.7 КоАП и ст. 1067 ГК РФ), исключая ответственность за нарушение правовой нормы или причинение ущерба, если они явились единственно возможным в данных обстоятельствах способом предотвратить наступление более тяжких последствий. Например, пациенту показано дренирование субдуральной гематомы при отсутствии в данный момент в стационаре наркотических анальгетиков и возможностей современной ингаляционной анестезии. Подчеркнём, что во всех подобных ситуациях действия врача должны быть обоснованы и чётко описаны в истории болезни. Так, внутривенное введение дантролена (регистрация пероральной формы которого в РФ истекла в 1997 г.), является единственным доказательно обоснованным способом избежать гибели больного при кризе злокачественной гипертермии, т. е. в России представляет собой нарушение нормативных актов, совершённое в ситуации крайней необходимости.

Наконец, ещё одно важное обстоятельство заключается в том, что в РФ инициатором регистрации препарата или внесения изменений в фармакопею и инструкцию может выступить исключительно *«разработчик лекарственного препарата или уполномоченное им другое юридическое лицо»* (ст. 18.1 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ), т. е. поставщик препарата на наш вну-

тренний рынок. Ни орган исполнительной власти, ни врачебный, научный или педагогический коллектив, сколь бы авторитетным он не был, не могут иницировать этот процесс. Мы можем обсуждать целесообразность такого порядка, но обязаны его уважать, как любую другую правовую норму. Именно из-за зависимости регистрации от ожидаемой рентабельности продаж российская медицина лишена ряда жизненноспасающих средств – того же дантролена или F_{ab}-фрагментов дигоксин-связывающих антител (МНН – Digoxin Immune Fab), потребность в которых отлично осознает профессиональное сообщество! – но таков закон.

Возможность применения аденозина в качестве альтернативного опиоидам основного анальгетика во время оперативного вмешательства была впервые продемонстрирована в 1992 г. Alf Sollevi из Каролинского института в Стокгольме (где многие годы функционирует, подчеркнём, не просто локальный этический комитет, а межвузовский Центр этики здравоохранения – совместный проект со Стокгольмским университетом и Королевским технологическим институтом). Материал этой пилотной работы включал поверхностные операции на шее, вмешательства на плечевом суставе и молочной железе у 7 пациенток. Индукцию анестезии проводили с использованием тиопентал-натрия (4–5 мг · кг⁻¹), интубацию трахеи выполняли на фоне действия сукцинилхолина с последующим переводом больных на самостоятельное дыхание. Поддержание анестезии осуществляли ингаляцией газовой смеси, состоящей из закиси азота (60–70%), кислорода и изофлурана (до 1 об. %). Инфузию аденозина (раствор чистого, нефосфорилированного, нуклеозида в специальном буфере) начинали за 5–10 мин до начала операции и заканчивали вместе с прекращением ингаляции изофлурана. Скорость введения пуринового агониста варьировали, ориентируясь на уровни АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), с увеличением её до 100 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ на наиболее агрессивных этапах операции. Никаких клинических признаков недостаточного уровня интраоперационного обезболивания – двигательной активности, мимики, слезотечения, тахикардии и гипертензии свыше 125% от исходных величин – ни в одном наблюдении не отмечено. Кожные покровы пациенток были обычной окраски и тёплыми на ощупь. Ни у одной из больных не потребовалось увеличения концентрации изофлурана свыше 1 об. %. Более того, в первые послеоперационные сутки ни одна из пациенток не потребовала использования более 10 мг морфина, а 2 больные вообще отказались от применения опиоидов [45].

В дальнейших работах шведских коллег вмешательства на различных областях тела послужили основой моделирования разных вариантов

острой боли: операции на молочной железе (75 больных) вызывали острую поверхностную боль, хирургия плечевого сустава представляла модель глубокой соматической боли (30 наблюдений), а боль при гистерэктомии (41 человек) классифицировалась как висцеральная. В проведенных рандомизированных клинических исследованиях показано, что при всём разнообразии вариантов острой боли пуриновые агонисты во всех случаях оказывали обезболивающий эффект. При этом наивысший уровень анальгезии наблюдался в случае висцеральной боли, что выразилось в снижении интраоперационной потребности в анестетиках наполовину. Интересно, что в этой же группе потребность в агонистах опиоидных рецепторов после операции снизилась лишь на 18%, тогда как в группе острой поверхностной боли пуриновая анальгезия уменьшила необходимость введения опиоидов на 27%. Такой результат связывают с наличием у агонистов пуриновых рецепторов противовоспалительной активности, их способностью ингибировать развитие центральной гипервозбудимости нейронов задних рогов спинного мозга, а возможно, и эффектами, развивающимися на супраспинальном уровне [42].

В последующие несколько лет две группы американских исследователей провели клинические работы, результаты которых подтвердили, что сила анальгетического эффекта пуриновых агонистов не только достаточна для обезболивания хирургических вмешательств, но даже сопоставима с ремифентанилом – наиболее мощным опиоидным препаратом, используемым сегодня в анестезиологии. Одна из работ представляла собой рандомизированное исследование, включавшее 32 пациентки, подвергшиеся гистерэктомии [50], другая – проведена в формате рандомизированного слепого исследования на 62 больных гинекологического и ортопедического профиля [32].

В большинстве зарубежных исследований для изучения эффективности интраоперационного применения агонистов пуриновых рецепторов использовали раствор аденозина. В литературе, однако, можно встретить статьи, в которых анализировали анальгетическое действие также фенилизопропиладенозина (L-PIA, R-PIA) [39], тринитрофениладенозинтрифосфата (ТНФ-АТФ) [25] и собственно АТФ. Так, результаты исследования T. Handa et al. (2009) показали, что инфузия последнего из названных пуриновых агонистов во время остеотомии орофациальной области способствовала снижению потребности в обезболивающей терапии в периоперационном периоде [33].

В нашей стране приоритет изучения внутривенной инфузии АТФ в анестезиологии и реаниматологии принадлежит А. П. Зильберу [3] – известному специалисту в области биомедицинской этики, создателю первого в нашей стране Этического ко-

митета Республики Карелия (1987). Другой известный исследователь – В. Д. Слепушкин – руководил работами по применению инфузии АТФ у детей; было показано, что пуриновый агонист усиливал эффективность терапии перитонита и снижал интенсивность боли в послеоперационном периоде [16]. В наших работах инфузия АТФ-натрия в темпе $40 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в условиях общей анестезии, поддерживаемой комбинацией внутривенного введения диазепама и ингаляции закиси азота, позволила добиться хорошего обезболивания, сравнимого по качеству с анальгезией фентанилом, при операциях на желудке и кишечнике из лапаротомного доступа [6]. При этом группы опиоидной и пуриновой анальгезии не различались ни по интраоперационной потребности в миорелаксантах, ни по продолжительности пребывания в палатах интенсивной терапии [7] и в стационаре в целом [9].

Следует отметить результаты изучения анальгетической эффективности пуриновых агонистов, полученные в совместных со шведскими коллегами исследованиях на волонтерах: действенность внутривенной инфузии раствора аденозина показана, в частности, на модели ишемической боли у добровольцев [43]. В другой работе ступенчатое повышение темпа введения АТФ-Na с 10 до $80 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ позволило выявить эффективность препарата на модели острой ноцицептивной боли [8]; тогда же введением антагониста пуриновых рецепторов теофиллина (эуфиллина) доказано существование базальной (фоновой) активности пуринергического компонента целостной антиноцицептивной системы организма.

Наконец, в нескольких статьях описана высокая эффективность пуриновых агонистов у пациентов, страдающих хронической болью. Эти работы включают контролируемые и мультицентровые исследования, когда у некоторых больных даже однократная инфузия аденозина со скоростью $40 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ на длительное время полностью избавляла их от неприятных ощущений [21].

Таким образом, в литературе имеется достаточно данных о существовании пуринергического компонента антиноцицептивной системы организма, а неселективные агонисты пуриновых рецепторов многократно доказали свою эффективность как вещества с анальгетическими свойствами у лиц в сознании – добровольцев, пациентов в послеоперационном периоде и больных, страдающих нейропатической болью.

Подчеркнём, что ни одна фармакопея или инструкция пока не содержит показаний к применению препаратов аденозина в качестве анальгетиков. Таким образом, все без исключения вышперечисленные исследования – и зарубежные, и отечественные! – имеют правовой статус, идентичный применению клофелина внутривенно *не для снижения АД*.

Большой интерес исследователей привлекают в последние годы «анестезиологические» эффекты ультракороткодействующего β -блокатора эсмолола (Бревиблок). И здесь специалисту, не погружённому глубоко в проблему, может показаться, что *анальгезия с помощью эсмолола* – очередная неуклюжая попытка «косметически» убрать вегетативную составляющую ноцицептивного ответа у плохо обезболенного пациента. Но это только на первый взгляд: обзор теоретических и клинических исследований, посвящённых прежде всего антиноцицептивному, но также гипнотическим свойствам препарата и его влиянию на механизмы памяти, представлен в работе южнокорейского исследователя Y. H. Kim (2010) [37].

Интраоперационная инфузия эсмолола в качестве анальгетика при выполнении операций небольшой травматичности позволяет добиться сопоставимого по качеству с короткодействующими опиоидами обезболивания. В одном из первых исследований (Smith I., 1991, США) с проспективным, двойным, слепым рандомизированным дизайном пациентам, подвергнутым артроскопическим вмешательствам на коленном суставе, применяли инфузию эсмолола или альфентанила с подбором скорости введения по частоте сердечных сокращений и величине артериального давления на фоне инфузии пропофола и ингаляции закиси азота. Преимущество применения эсмолола выразилось в более раннем самостоятельном открывании глаз после анестезии и более быстром переводе из операционной [44].

В другой работе пациенткам на фоне ингаляции закиси азота и дезфлурана при лапароскопическом лигировании маточных труб в амбулаторных условиях проводили внутривенную инфузию ремифентанила в темпе $0,04 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ или эсмолола со скоростью $13 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$, которая была подобрана, опираясь на величину ЧСС [28]. В группе β -адреноблокатора была отмечена значимо меньшая частота тошноты и рвоты, не было задержек с выпиской, а все пациентки выразили удовлетворение качеством анестезии. Тем не менее во время анестезии было отмечено статистически значимое увеличение потребности в миорелаксантах.

Ещё одно исследование, проведённое в квебекском университете МакГилла, было посвящено сравнению инфузии эсмолола, фентанила и ремифентанила при лапароскопической холецистэктомии в амбулаторной хирургии. При использовании эсмолола авторы отметили меньшую интенсивность боли и сниженную потребность в опиоидах в послеоперационном периоде, меньшую частоту тошноты и рвоты, а также более раннюю выписку [27]. Отметим, что в университете МакГилла существует специальное управление этики исследований, координирующее деятельность девяти этических советов, в состав которых входят 120 врачей, юристов и представителей общественности.

Наконец, одна из последних работ выполнена в Испании: на фоне ингаляции севофлурана, введения парацетамола и декскетопрофена, а также инфильтрации левобупивакаином мест установки портов сравнили антиноцицептивную эффективность эсмолола в темпе $5\text{--}15 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ и комбинации болоса кетамина ($0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$) с инфузией ремифентанила ($0,1\text{--}0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) при лапароскопической холецистэктомии. Оказалось, что пациенты группы эсмолола испытывали после операции боль меньшей интенсивности и потребовали меньше опиоидных агонистов [38].

К сожалению, нам не встретились работы по изучению обезболивающей активности эсмолола на моделях острой боли у добровольцев.

Снова отметим, что за рубежом, как и в России, фармакопеи и инструкции по применению эсмолола не содержат показаний в виде обезболивания хирургических вмешательств. Следовательно, санкционируя все вышеописанные работы, зарубежные этические комитеты руководствовались не только профессиональным здравым смыслом, но и правовым принципом «разрешено всё, что не запрещено!», применение которого сегодня в нашей стране не гарантирует правовой защищённости, а потому неприемлемо. На языке юристов практика правоприменения в формах правового прецедента и правового обычая является одним из источников права, и врачи обязаны с нею считаться.

Ещё одной предпосылкой поиска неопиоидных системных анальгетиков оказался прогресс в понимании патогенеза послеоперационного болевого синдрома, в частности роли феномена гиперальгезии в его формировании. В начале 1990-х годов в профессиональный обиход вошел термин «упреждающая анальгезия» (англ. Preemptive analgesia). Суть метода заключается в предотвращении образования веществ, увеличивающих чувствительность ноцицепторов к внешнему воздействию, введением препаратов-ингибиторов до нанесения повреждения. Например, введение лорноксикама в дозе 8 мг за 30 мин до кожного разреза позволяет значительно снизить потребность в анальгетиках после операции [41]. Ингибиторы циклооксигеназы, однако, не могут ослабить ноцицептивную реакцию, связанную с повреждением, а только препятствуют развитию периферической сенситизации, связанной с образованием в месте травмы медиаторов воспаления простагландинов [36]. Поэтому надо согласиться с J. C. Eisenach (2000) в том, что такую методику следует называть «упреждающей антигиперальгезией» [31]. Упреждающее антигиперальгетическое действие было выявлено не только у ингибиторов циклооксигеназы; в этом качестве могут быть использованы малые дозы антагониста NMDA-рецепторов кетамина, антиконвульсанты и др.

Ингибирование центральной сенситизации как метод, позволяющий снизить тяжесть послеоперационного болевого синдрома, активно обсуждается в мировой литературе. Наибольшее внимание привлечено к одному из самых эффективных препаратов для лечения нейропатической боли – прегабалину, изначально относящемуся к антиконвульсантам. Премедикация прегабалином в дозе 300 мг достоверно снижает потребность в опиоидных препаратах после операции [20]. В настоящее время метод рассматривается как перспективный, продолжается активное изучение возможностей использования в периоперационном периоде препаратов этого класса [40, 48], в том числе для борьбы с гиперальгезией, вызванной опиоидными агонистами [34].

Аналогичную задачу можно решать при помощи периоперационного применения блокатора NMDA-рецепторов кетамина. Введение этого препарата со скоростью $2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение 48 ч после операции позволяет достоверно снизить потребность в морфине после абдоминальной операции [49]. Такой же темп введения в периоперационном периоде противодействует развитию опиоид-индуцированной гиперальгезии [35]. В нашей стране аналогичные результаты были получены Н. А. Осиповой и др. [13].

В заключение следует отметить, что проблема идеальной интраоперационной аналгезии пока далека от разрешения. Её будущее зависит от дальнейшего прогресса в физиологии ноцицептивной и антиноцицептивной систем и от успехов фармакологии. Но и клиническая анестезиология не может стоять в стороне, поскольку воспроизводимые клинические результаты даёт лишь реальная работа с пациентами. И в этом плане клиницисту важно понимание того, что работы по поиску альтернативных аналгетиков могут и должны планироваться и проводиться именно так, как это делается сегодня в мировой практике – на основе широкой доклинической доказательной базы, включая исследования на животных и добровольцах.

Для целенаправленного поиска новых путей обезболивания полезно представлять себе свойства «идеального аналгетика», которые, следуя фармакологической моде на создание подобных моделей-векторов, попытались обобщить ниже:

- способность избирательно ингибировать проведение сигнала по периферическим и центральным ноцицептивным волокнам посредством прямого или косвенного воздействия на ионные потоки;
- отсутствие прямого влияния на работу медиаторных систем организма, регулирующих вегетативные функции;
- отсутствие угнетения когнитивных функций, наркотического потенциала, феноменов привы-

кания и тахифилаксии, способности вызывать неиммунную дегрануляцию тучных клеток («прямое освобождение гистамина», анафилактическая реакция);

- малая индивидуальная вариабельность параметров фармакокинетики у здоровых лиц;
- отсутствие биологической активности у метаболитов препарата;
- неучастие цитохромксидаз печени в биотрансформации вещества;
- выведение неизменённого активного препарата печенью и почками должно играть минимальную роль в окончании его действия;
- неспособность химически взаимодействовать или сорбироваться материалами инфузионных систем и флаконов;
- доля белковосвязанной фракции препарата не должна превышать порога, требующего коррекции доз на фоне значимой гипоальбуминемии;
- фармакоэкономическая эффективность.

Таким образом, неуклонный рост интереса к безопиоидным схемам интраоперационного обезболивания свидетельствует не только о практической актуальности проблемы, но и о расширяющихся с каждым годом возможностях её эффективного решения, безупречного не только с медицинской, но и с этической точки зрения, прежде всего на базе все более глубокого понимания структурных и функциональных основ болевого синдрома. Безусловно, невозможность объективно оценить во время полноценной общей анестезии субъективное по своей природе ощущение боли лишает исследователей наиболее очевидного аргумента. И всё же, вероятно, пришло время признать, что сегодня применение опиоидов уже не является необходимым условием (лат. *Conditio sine qua non*) эффективного интраоперационного системного обезболивания подобно тому, как намного раньше оно перестало быть неперенным компонентом лечения нейропатической боли любой степени тяжести.

Важность констатации этого факта не зависит от того, каким родовым термином мы будем обозначать те неопиоидные препараты, которые продемонстрировали в эксперименте и клинике способность обезболить без подавления сознания, уменьшать потребность в послеоперационной аналгезии и, наконец, обеспечивать эффективное системное обезболивание хирургических вмешательств. По подробно объясненным выше причинам задача авторов далека от призыва коллег к использованию в России сегодня всех тех методик, о которых идёт речь в обзоре. Но в этом ведь и состоит бремя профессионального и личностного кругозора – меньше удивляешься и споришь, когда с течением времени и сменой эпох то, с чем никогда раньше не приходилось сталкиваться, постепенно становится рутинной!

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Карелов Алексей Евгеньевич

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова,
доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный
сотрудник отделения анестезиологии, реанимации и
паллиативной онкологии.
191124, г. Санкт-Петербург, ул. Красного
Текстильщика, д. 10-12.
E-mail: akarelov@mail.ru

Лебединский Константин Михайлович

Северо-западный государственный медицинский
университет им. И. И. Мечникова,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии
им. В. Л. Ваиевского.
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
Тел./факс: 8 (812) 275-18-51, (812) 275-19-42.
E-mail: mail@lebedinski.com

Литература

1. Александрович Ю. С., Суханов Ю. В. Мультимодальный подход к послеоперационному обезболиванию у детей с применением анальгезии морфином, контролируемой пациентом, и парацетамолом // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2009. – № 5. – С. 9–15.
2. Забалуева Н. И., Гарбузова Л. И., Махонин Д. А. Порядок работы с лекарственными средствами, используемыми в анестезиологии и реаниматологии // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2010. – № 4. – С. 44–50.
3. Зильбер А. П., Шифман Е. М., Вартаков В. Я. Изменения центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда в процессе интенсивной терапии гиподинамического варианта артериальной гипертензии у больных гестозом // Вестн. интенс. терапии. – 1992. – № 1. – С. 23–28.
4. Игнатов Ю. Д., Зайцев А. А. Средства и методы неопиатной анальгезии с позиций концепции об адренергической регуляции болевой чувствительности // Анестезиол. и реаниматол. – 1991. – № 3. – С. 65–68.
5. Игнатов Ю. Д., Зайцев А. А., Михайлович В. А. и др. Адренергическая анальгезия. – СПб.: АНТ-М, 1994. – 216 с.
6. Карелов А. Е. Анализ потребности в обезболивании после абдоминальной операции под общей анестезией с различными схемами системной анальгезии // Эфферент. терапия. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 46–50.
7. Карелов А. Е. Влияние метода системного обезбоживания на продолжительность лечения в ОРИТ и длительность госпитализации после крупной абдоминальной операции // Эфферент. терапия. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 58–62.
8. Карелов А. Е., Горохов К. А., Алеева Р. Ш. и др. Эффекты активации и блокады пуриновых рецепторов при сильном ноцицептивном раздражении у бодрствующих добровольцев // Эфферент. терапия. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 86–90.
9. Карелов А. Е. Сравнение потребности в миорелаксантах во время абдоминальных операций на фоне пуриновой или опиоидной анальгезии // Эфферент. терапия. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 47–50.
10. Кондратьев А. Н., Тиглиев Г. С., Берснев В. П. и др. Фентанил-клофелиновый наркоз в нейроонкологии // Нейроанестезиол. и интенс. терапия. – СПб., 1991. – С. 22–36.
11. Лихванцев В. В. Снижение интраоперационного расхода наркотических анальгетиков: абсолютна ли цель, и всегда ли «цель оправдывает средства»? // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2012. – № 5. – С. 3–5.
12. Михайлович В. А., Кузнецова О. Ю., Булганин А. Д. и др. Клофелин в системе анестезиологического обеспечения хирургических операций // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 1996. – № 6. – С. 78–81.
13. Осипова Н. А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной анальгезии // Анестезиол. и реаниматол. – 1998. – № 5. – С. 11–15.
14. Осипова Н. А., Игнатов Ю. Д., Ветшева М. С. Клофелин как компонент общей анестезии и средство послеоперационного обезбоживания в онкохирургии // Анестезиол. и реаниматол. – 1989. – № 6. – С. 14–18.
15. Полушин Ю. С. Всегда ли «совершенствование» методик анестезии ведёт к повышению их адекватности? // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2012. – № 5. – С. 5–7.
16. Слепушкин В. Д., Горохов С. В., Хуцишвили М. Н. Использование АТФ в качестве компонента атаралгезии у детей // В сб.: Педиатрическая анестезиология, реанимация, интенсивная терапия. Материалы I Российского конгресса. – М., 2001. – С. 192.
17. Танатаров С. З. Совершенствование анестезии при абдоминальных операциях в онкологии путём парентерального применения парацетамола // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2012. – № 5. – С. 20–23.
18. Apfelbaum J. L., Chen C., Mehta S. S. et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged // Anesth. Analg. – 2003. – Vol. 97, № 2. – P. 534–540.
19. Azar I., Turndorf H. Severe hypertension and multiple atrial premature contractions following naloxone administration. // Anesth. Analg. – 1979. – Vol. 58. – P. 524.
20. Balaban F., Yağar S., Özgök A. et al. A randomized, placebo-controlled study of pregabalin for postoperative pain intensity after laparoscopic cholecystectomy // J. Clin. Anesth. – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 175–178.
21. Belfrage M., Sollevi A., Segerdahl M. et al. Systemic adenosine infusion alleviates spontaneous and stimulus evoked pain in patients with peripheral neuropathic pain // Anesth. Analg. – 1995. – Vol. 81, № 4. – P. 713–717.
22. Blandszun G., Lysakowski C., Elia N. et al. Effect of perio-

- perative systemic α_2 -agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 116, № 6. – P. 1312–1322.
23. Borsook D., Kussman B. D., George E. et al. Surgically induced neuropathic pain: understanding the perioperative process // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257, № 3. – P. 403–412.
 24. Brimacombe J., Archdeacon J., Newell S. et al. Two cases of naloxone-induced pulmonary oedema – the possible use of phentolamine in management. // *Anaesth. Int. Care.* – 1991. – Vol. 19. – P. 578–580.
 25. Burnstock G. Pathophysiology and Therapeutic Potential of Purinergic Signaling // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – Vol. 58. – P. 58–86.
 26. Classen T., Zaps D., Landgraerber S. et al. Assessment and management of chronic pain in patients with stable total hip arthroplasty // *Int. Orthop.* – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 1–7.
 27. Collard V., Mistracetti G., Taqi A. et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105, № 5. – P. 1255–1262.
 28. Coloma M., Chiu J. W., White P. F. et al. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 92. – P. 352–357.
 29. Demuro J. P., Botros D., Nedean E. et al. Use of dexmedetomidine for postoperative analgesia in spine patients // *J. Neurosurg. Sci.* – 2013. – Vol. 57, № 2. – P. 171–174.
 30. Donnelly A. J., Baughman V. L., Gonzales J. P. et al. *Lexi-Comp's anesthesiology and critical care drug handbook*. 6th Ed. – Lexi-Comp – APhA: 2005. – 1741 p.
 31. Eisenach J. C. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 92, № 2. – P. 308–309.
 32. Fukunaga A. F., Alexander G. E., Stark C. W. Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanyl infusions in patients undergoing major surgical procedures // *Pain*. – 2003. – Vol. 101. – P. 129–138.
 33. Handa T., Fukuda K., Hayashida M. et al. Effects of intravenous adenosine 5'-triphosphate on intraoperative hemodynamics and postoperative pain in patients undergoing major orofacial surgery: a double-blind placebo-controlled study // *J. Anesth.* – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 315–322.
 34. Jo H. R., Chae Y. K., Kim Y. H. et al. Remifentanyl-induced pronociceptive effect and its prevention with pregabalin // *Korean J. Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 60. – P. 198–204.
 35. Joly V., Richebe P., Guignard B. et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103, № 1. – P. 147–155.
 36. Katz J., Clarke H., Seltzer Z. Preventive analgesia: quo vadimus? // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 1242–1253.
 37. Kim Y. H. The antinociceptive effect of esmolol // *Korean J. Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 59, № 3. – P. 141–143.
 38. López-Álvarez S., Mayo-Moldes M., Zaballos M. et al. Esmolol versus ketamine-remifentanyl combination for early postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial // *Can. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 59, № 5. – P. 442–448.
 39. Ma H. C., Wang Y. F., Feng C. S. et al. Effects of adenosine agonist R-phenylisopropyl-adenosine on halothane anesthesia and antinociception in rats // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 181–185.
 40. Sagit M., Yalcin S., Polat H. et al. Efficacy of a single preoperative dose of pregabalin for postoperative pain after septoplasty // *J. Craniofac. Surg.* – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 373–375.
 41. Sapolya O., Karamanoglu B., Memis D. Analgesic effects of lornoxicam after total abdominal hysterectomy // *J. Opioid Manag.* – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 155–159.
 42. Segerdahl M., Irestedt L., Sollevi A. Antinociceptive effect of perioperative adenosine infusion in hysterectomy // *Acta Anaesth. Scand.* – 1997. – Vol. 41. – P. 473–479.
 43. Segerdahl M., Karelov A. Experimentally induced ischaemic pain in healthy humans is attenuated by the adenosine receptor antagonist theophylline // *Acta Physiol. Scand.* – 2004. – Vol. 180, № 3. – P. 301–306.
 44. Smith I., Hemelrijck J. V., White P. F. Efficacy of esmolol versus alfentanil as a supplement to propofol-nitrous oxide anesthesia // *Anesth. Analg.* – 1991. – Vol. 73. – P. 540–546.
 45. Sollevi A. Adenosine infusion during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia: indications of perioperative analgesic effect // *Acta Anesthesiol. Scand.* – 1992. – Vol. 36, № 6. – P. 595–599.
 46. Sommer M., de Rijke J. M., van Kleef M. et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 267–274.
 47. Varney S.M., Bebartha V.S. Opioid-induced hyperalgesia – worsening pain in opioid-dependent patients // *Am. J. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 31, № 2. – P. 458–462.
 48. Yadeau J. T., Paroli L., Kahn R. L. et al. Addition of pregabalin to multimodal analgesic therapy following ankle surgery: a randomized double-blind, placebo-controlled trial // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2012. – Vol. 37, № 3. – P. 302–307.
 49. Zakine J., Samarcq D., Lorne E. et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106, № 6. – P. 1856–1861.
 50. Zarate E., Sa Rego M. M., White P. F. et al. Comparison of adenosine and remifentanyl infusions as adjuvants to desflurane anesthesia // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 90, № 4. – P. 956–963.