

Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания

А. М. Овечкин

¹ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Москва

Postoperative pain: the state of problem and current trends in postoperative analgesia

A. M. Ovechkin

SBEI "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" of MHC of RF, 119991, Moscow

Лекция посвящена проблеме лечения послеоперационной боли, которая остается актуальной по сей день, несмотря на совершенствование методов анальгезии и обезболивающих препаратов. Приведены результаты зарубежных клинико-эпидемиологических исследований, касающихся качества послеоперационного обезболивания. В работе детально представлены клиническое значение и патофизиология послеоперационного болевого синдрома, а также задачи послеоперационного обезболивания и современные подходы к лечению послеоперационной боли. Описаны препараты, применение которых для послеоперационного обезболивания обосновано данными доказательной медицины, их особенности и противопоказания к их применению. Изложена концепция мультимодальной анальгезии как метода выбора в современной практике послеоперационного обезболивания. Приведены схемы периоперационного обезболивания при отдельных видах хирургических вмешательств. *Ключевые слова:* послеоперационный болевой синдром, обезболивание, периоперационная анальгезия, мультимодальная анальгезия.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (2): 29—39

The lecture is devoted to the problem of postoperative pain management that is actual at the moment despite of a valuable progress in methods of analgesia and analgesic drugs. The paper includes the results of foreign epidemiologic studies concerned adequacy of postoperative analgesia. Clinical implication and pathophysiology of postoperative pain is presented in details as well as goals of postoperative analgesia and current approaches to postoperative pain management. Modern medications which effects are proved by evidence based medicine are considered in the presented lecture together with their characteristics and contradictions. The Concept of multimodal analgesia is also described. The author proposed several schemes of perioperative analgesia for various surgeries. *Keywords:* postoperative pain, perioperative analgesia, multimodal analgesia.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (2): 29—39 (In Russ.)

Эпидемиология послеоперационной боли

Проблема лечения послеоперационной боли остается актуальной как в нашей стране, так и за рубежом. В конце прошлого века, по мнению различных специалистов, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдали от 30 до 75% пациентов [1–3].

К сожалению, не изменилась ситуация и в XXI в. В одном из наиболее крупных исследований (около 20000 пациентов хирургических отделений Великобритании) послеоперационные болевые ощущения средней интенсивности были отмечены в 29,7% (26,4–33%) случаев, высокой интенсивности – в 10,9% (8,4–13,4%) случаев [4]. По данным

Для корреспонденции:

Овечкин Алексей Михайлович, e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

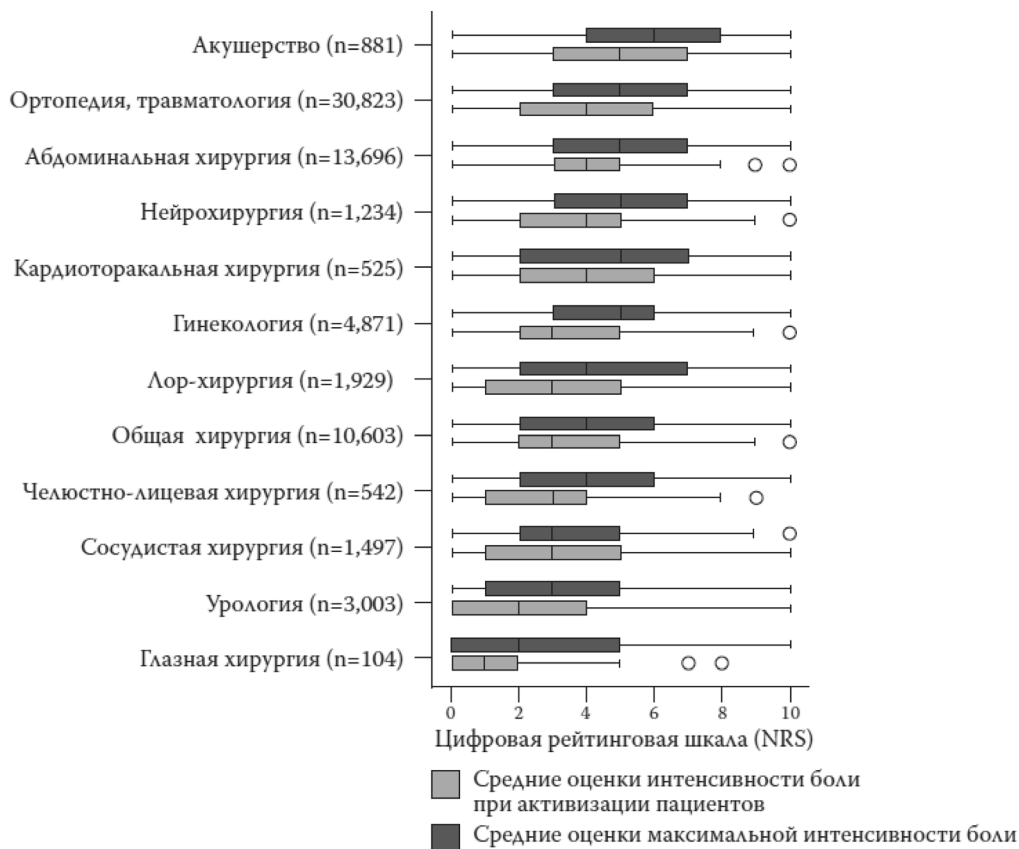
Correspondence to:

Alexei Ovechkin, e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Национального центра статистики здравоохранения США, от острой послеоперационной боли ежегодно страдает более 4,3 млн американцев, 50% из них считают послеоперационное обезболивание неадекватным [5].

Проведенное в Европе масштабное эпидемиологическое исследование PATNOS, включившее 7 стран центральной и южной Европы (746 клиник), в очередной раз выявило неудовлетворительное качество послеоперационного обезболивания и необходимость принятия неотложных мер по его улучшению [6].

В 2013 г. в журнале *Anesthesiology* были представлены данные проспективного когортного исследования «Интенсивность боли в первые сутки после операции», включившего 50523 пациента 105 клиник Германии [7]. В данной работе, характеризующейся небывалой масштабностью исследования, впервые был составлен рейтинг самых



Сравнительные оценки интенсивности боли в 1-е сут после хирургических вмешательств различного типа (Gerbeshtagen H. et al., 2013)

болезненных из 179 различных хирургических вмешательств. На рис. представлены сравнительные оценки интенсивности боли в 1-е сут в различных областях хирургии.

Как ни удивительно, на первый план по интенсивности послеоперационной боли вышли акушерские и гинекологические операции. Высокие места в рейтинге боли заняли ортопедические вмешательства, по сути сравнявшиеся в этом отношении с абдоминальными. Напомним, что по рекомендациям ВОЗ и Международной ассоциации по изучению боли (IASP) допустимой считается послеоперационная боль интенсивностью до

3 баллов в покое и до 4 баллов при активизации пациентов.

В таблице 1 представлен выборочный рейтинг отдельных хирургических вмешательств из вышеуказанного исследования по степени убывания интенсивности боли в 1-е сут после операции. А почему, собственно, только в 1-е сут? На самом деле, оценка боли именно в 1-е сут очень важна. Согласно современным представлениям о патофизиологии острой боли, именно интенсивность в первые 24 ч после операции определяет дальнейшую динамику болевого синдрома и даже потенциальный риск его хронизации.

Таблица 1. Интенсивность боли в 1-е сут после операции при различных хирургических вмешательствах (Gerbeshtagen H. et al., 2013)

Место в рейтинге	Хирургическое вмешательство	Оценка боли по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале
1	Открытая резекция пяточной кости	6,68
3	Спондилодез задний (3 и более сегментов)	6,55
4	Миомэктомия открытая	6,47
6	Кесарево сечение	6,14
9	Реконструктивные операции на позвоночнике при тяжелых формах сколиоза	5,84
19	Аппендэктомия открытая	5,95

Место в рейтинге	Хирургическое вмешательство	Оценка боли по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале
24	Тонзиллэктомия	5,89
25	Холецистэктомия открытая	5,83
27	Гистерэктомия субтотальная открытая	5,79
36	Артроскопическая пластика связок коленного сустава	5,41
41	Спленэктомия открытая	5,56
53	Тотальное эндопротезирование коленного сустава	5,30
62	Панкреатодуоденальная резекция	5,16
63	Ампутация нижней конечности	5,13
68	Передний спондилодез (1-2 сегмента)	5,03
77	Резекция печени	4,90
82	Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава	4,86
88	Редукционная маммопластика	4,77
92	Гемиколонэктомия правосторонняя открытая	4,76
94	Холецистэктомия лапароскопическая	4,76
107	Нефрэктомия открытая	4,54
118	Резекция легких открытая	4,48
120	Гастрэктомия тотальная или субтотальная	4,45
127	Резекция щитовидной железы	4,27
137	Ринопластика	3,86
146	Мастэктомия (в т. ч. с лимфодиссекцией)	3,81
155	Операции на среднем и внутреннем ухе	3,41
160	Секторальная резекция молочной железы	3,26
163	Радикальная простатэктомия открытая	3,14
168	Каротидная эндартэктомия	2,86
176	Трансуретральная резекция предстательной железы	2,36
179	Удаление шейного лимфоузла	2,29

Как видно из табл. 1, высокие места в рейтинге болезненных операций заняли многие вмешательства, традиционно не рассматривавшиеся нами как высокотравматичные (кесарево сечение, аппендэктомия и т. д.). Одной из причин данного феномена может являться недостаточное внимание к этим пациентам в послеоперационном периоде и, следовательно, недостаточное обезболивание.

Клиническое значение послеоперационного болевого синдрома

На протяжении многих лет автор этой лекции задавал вопрос студентам VI курса ведущего медицинского вуза страны: «как вы считаете,

послеоперационная боль – это хорошо, плохо или нормально?». А потом перестал задавать, потому что из года в год получал стандартный ответ: «нормально, хорошо, боль – это защитная реакция организма». Очевидно, эта сентенция была вынесена студентами из стен хирургических кафедр. Видимо, многим нашим хирургическим коллегам невдомек, что никакой «сигнальной» функции послеоперационная боль не несет, что современные методики обезболивания позволяют полностью избавить пациента от боли после операции.

Насколько безопасна послеоперационная боль? Судите сами. В таблице 2 суммировано негативное влияние боли на жизненно важные системы организма.

Таблица 2. Комплексное негативное влияние послеоперационной боли 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
Желудочно-кишечный тракт	Парез кишечника, транслокация бактериальной флоры кишечника
Свертывание крови	Гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии
ЦНС	Формирование хронического послеоперационного болевого синдрома

Послеоперационная легочная дисфункция является одной из основных причин послеоперационной летальности, особенно в торакальной хирургии и при вмешательствах на верхнем этаже брюшной полости. Дисфункция легких после верхнеабдоминальных и торакальных операций обусловлена болевым синдромом, снижением мобильности диафрагмы, повышением тонуса нижних межреберных мышц и мышц брюшной стенки при выдохе. Затруднение откашливания, вызванное послеоперационной болью, нарушает эвакуацию бронхиального секрета, что способствует ателектазированию с последующим развитием легочной инфекции.

Боль сопровождается гиперактивацией симпатической нервной системы, что клинически проявляется тахикардией, гипертонией и повышением периферического сосудистого сопротивления. На этом фоне у пациентов высокого риска, особенно страдающих ИБС, высока вероятность резкого увеличения потребности миокарда в кислороде с развитием острого инфаркта миокарда (от 3 до 17%, чаще всего на 3-и сут после операции). При этом ишемия миокарда обычно развивается в отсутствие существенных гемодинамических нарушений (за исключением увеличения ЧСС). Следовательно, адекватное лечение болевого синдрома и торможение симпатической активности в интра- и послеоперационном периоде являются важными факторами профилактики кардиальных осложнений.

Активация симпатической системы сопровождается резким повышением плазменной концентрации катехоламинов, являющихся прокоагулянтами, что способствует развитию тромбоэмболических осложнений. Дополнительным фактором риска является длительная иммобилизация пациентов, обусловленная неадекватной анальгезией. В 2000 г. А. Rogers и соавт. [8] представили анализ причин послеоперационной летальности по данным 35 рандомизированных исследований (табл. 3).

Таблица 3. Причины послеоперационной летальности (всего около 10000 пациентов, Rogers et al., 2000)

Причины	Процент летальных исходов
ТЭЛА, острый инфаркт миокарда, инсульт	45
Легочная инфекция	35
Другие	20

Как видно из таблицы, 80% летальных исходов в хирургии не связаны напрямую с качеством выполненного хирургического вмешательства, но обусловлены дефектами ведения периоперационного периода, в т. ч. неадекватным обезболиванием. Очевидно, неадекватное обезбоживание оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов в хирургии. Таким образом, сами по себе послеоперационные болевые ощущения представляют только видимую часть айсберга, являясь первопричиной развития патологического послеоперационного синдрома.

Краткая патофизиология острого послеоперационного болевого синдрома

Формирование болевого ощущения обеспечивается многоуровневой ноцицептивной системой, включающей сеть периферических ноцицепторов и центральных нейронов, расположенных в различных структурах ЦНС и реагирующих на повреждающее воздействие.

Основные уровни формирования болевого синдрома включают в себя:

- 1) *трансдукцию* – активацию ноцицепторов (свободных окончаний афферентных аксонов) механическими стимулами и действием медиаторов боли (брадикинин, серотонин, простагландины E_2 и др.) с формированием потенциалов действия (т.е. первичных ноцицептивных стимулов);
- 2) *трансмиссию* – передачу ноцицептивных стимулов по афферентным аксонам из зоны повреждения в спинальные и супраспинальные структуры;
- 3) *модуляцию* – подавление тормозными интернейронами II пластины задних рогов спинного мозга и нисходящими тормозными влияниями активации нейронов 2-го порядка;
- 4) *перцепцию* – обработку ноцицептивной информации в коре головного мозга с формированием ощущений и эмоционально-аффективных компонентов боли.

Развитие болевого синдрома связано с формированием зон гиперальгезии, т. е. зон сниженных болевых порогов. Различают первичную и вторичную гиперальгезию. *Первичная гиперальгезия*

Таблица 4. Препараты, применение которых для послеоперационного обезболивания обосновано данными доказательной медицины

Группа	Препараты	Дозы разовые и суточные, путь введения
Опиоидные анальгетики	Морфина гидрохлорид	5–10 мг (50 мг), в/в, в/м
	Тримеперидин (промедол)	20 мг (160 мг), в/в, в/м
	Трамадол (трамал [®])	100 мг (400 мг), в/в, в/м
Неопиоидные анальгетики, НПВС	Кеторолак (кеторол [®] , кетанов [®])	30 мг (90 мг), в/м, в/в
	Диклофенак	75 мг (150 мг суточная), в/м
	Кетопрофен (кетонал [®])	50 мг (200 мг), в/м, в/в
	Лорноксикам (ксефокам [®])	8 мг (16 мг), в/м, в/в
	Декскетопрофен (дексалгин [®])	50 мг (150 мг), в/м, в/в
Неопиоидные анальгетики центрального действия	Парацетамол (перфалган [®])	1 г (4 г), в/в инфузия в течение 15 мин
	Нефопам (акупан [®])	20 мг (120 мг) в/м, в/в медленно
Адьювантные препараты	Кетамин	0,15–0,25 мг/кг в/в
	Габапентин	300–600 мг per os, 1200 мг/сут
Местные анестетики	Лидокаин 2%	800 мг суточная*
	Бупивакаин (маркаин [®]) 0,25%, 0,5%	400 мг суточная*
	Ропивакаин (нарופן [®]) 0,2%, 0,75%, 1%	670 мг суточная*

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

быстро развивается в непосредственной близости от раны, в зоне поврежденных тканей. Патологической основой первичной гипералгезии является избыточное повышение чувствительности (сенситизация) ноцицепторов. В настоящее время большое значение в инициации периферических механизмов ноцицепции отводится брадикинину, который может оказывать как прямое, так и не прямое действие на ноцицепторы.

Позднее вне зоны повреждения формируется *вторичная гипералгезия*. Область вторичной гипералгезии располагается не только вокруг зоны повреждения, но и на удалении от нее. Она развивается в результате включения центральных механизмов сенситизации ноцицептивных нейронов, располагающихся в задних рогах спинного мозга. В частности, повышаются их возбудимость, спонтанная электрическая активность и чувствительность к механической стимуляции.

При продолжающейся ноцицептивной стимуляции происходит гиперсекреция нейропептидов – субстанции P, нейрокинина A, которые, действуя на соответствующие рецепторы, возбуждают ноцицептивные нейроны и потенцируют возбуждающее действие глутамата через N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы. Нейрокинины деполяризуют клеточную мембрану, удаляя из ионных каналов NMDA-рецепторов блокирующие их ионы Mg²⁺. После этого глутамат воздействует на NMDA-рецепторы, увеличивая активное поступление ионов Ca²⁺ в клетку и вызывая развитие длительной деполяризации.

«Расползание» зоны сниженных болевых порогов вокруг операционной раны обусловлено

расширением рецептивных полей нейронов задних рогов спинного мозга. Данный процесс происходит на протяжении 12–18 ч, что в значительном проценте случаев обуславливает усиление интенсивности послеоперационных болевых ощущений ко 2-м сут после операции.

Задачи послеоперационного обезбоживания:

- Повышение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде¹.
- Снижение частоты послеоперационных осложнений.
- Ускорение послеоперационной функциональной реабилитации.
- Ускорение выписки пациентов из клиники.

Современные подходы к лечению послеоперационной боли

В большинстве развитых стран послеоперационное обезбоживание осуществляется в соответствии с принятыми национальными и международными стандартами. По ряду причин они не могут быть полностью приняты на вооружение в Российской Федерации (приказы, ограничивающие назначение опиоидных анальгетиков, отсутствие разрешений на способы применения

¹ В настоящее время в большинстве развитых стран неадекватное послеоперационное обезбоживание рассматривается как нарушение прав человека (как, впрочем, и в нашей стране, см. пункт 4 статьи 19 Федерального Закона №323 от 12.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

некоторых препаратов и т.д.). Тем не менее в определенной степени можно руководствоваться международными рекомендациями, в частности, *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (3-е издание, 2010 г.), суммировавшими данные доказательной медицины об эффективности различных средств и методов послеоперационной анальгезии, а также руководством *Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice* (2005), переведенном на русский язык [9, 10].

В табл. 4 представлены доступные в России препараты для послеоперационного обезболивания, эффективность которых подтверждена данными доказательной медицины.

Опиоидные анальгетики

Опиоиды оказывают агонистическое действие на опиоидные рецепторы, большинство которых локализовано в пределах ЦНС. Все «чистые» агонисты μ -рецепторов способны оказывать анальгетическое действие, степень выраженности которого должна быть сходной при условии их применения в эквивалентных дозировках. В частности, эффекту 10 мг морфина должен соответствовать эффект 20 мг промедола или 100 мг трамадола. В то же время имеет место индивидуальная вариабельность чувствительности отдельных пациентов к тем или иным опиоидным анальгетикам. Опиоидные анальгетики обеспечивают только антиноцицептивный эффект, но не препятствуют развитию гипералгезии.

Препарат трамадол, который традиционно рассматривается среди опиоидных анальгетиков, строго говоря, к ним не относится. Правильнее называть его анальгетиком центрального действия, механизм которого частично обусловлен воздействием на опиоидные рецепторы.

Наиболее эффективные попытки улучшения качества послеоперационной опиоидной анальгезии основаны на оптимизации способов введения препаратов. Самым современным методом является контролируемая пациентом внутривенная анальгезия (КПВА), в наибольшей степени ориентированная на индивидуальные потребности пациента в обезболивании (по сути – аутоанальгезия). Данная методика характеризуется высокой эффективностью и сравнительной безопасностью. Перспективы контролируемой пациентом опиоидной анальгезии в нашей стране ограничены проблемами учета и списывания опиоидных анальгетиков.

Традиционно системное введение опиоидных анальгетиков рассматривалось в качестве основы послеоперационного обезболивания. В то же время эффективность обезболивания при традиционном назначении опиоидов в качестве монотерапии

не превышает 25–30%. Проблема заключается в том, что эффективная анальгетическая доза зачастую близка к той, которая вызывает депрессию дыхания.

Кроме того, по мнению ряда специалистов, послеоперационное назначение опиоидных анальгетиков ассоциируется с увеличением числа осложнений послеоперационного периода, а также увеличивает стоимость пребывания пациента в клинике. Большинство опиоидов имеет сходные побочные эффекты, которые тоже преимущественно обусловлены активацией μ -рецепторов (табл. 5).

Таблица 5. Возможные побочные эффекты опиоидных анальгетиков

Дыхательная система	Угнетение дыхания, кашлевого рефлекса, бронхоконстрикция
ЦНС	Седация, эйфория (возможна дисфория), тошнота, рвота, миоз, мышечная ригидность, миоклонус, судороги
Сердечно-сосудистая система	Вазодилатация, брадикардия, депрессия миокарда
Мочевыделительная система	Затруднения мочеиспускания
ЖКТ	Замедленная эвакуация содержимого желудка, запоры, спазм сфинктера Одди
Иммунная система	Иммуносупрессия, особенно при использовании морфина
Кожный зуд	Наиболее часто при использовании морфина

Известнейший специалист в области патофизиологии периоперационного периода, датский профессор хирург Хенрик Келет в последние годы неоднократно высказывал идеи о необходимости разработки безопиоидных или практически безопиоидных методик послеоперационного обезболивания, которые способствуют ранней послеоперационной реабилитации пациентов [11].

На сегодняшний день доказано, что опиоиды (особенно короткого действия) на начальном этапе активируют антиноцицептивную систему, а затем (особенно после их отмены) вызывают стойкую активацию ноцицептивной системы, т. е. способствуют формированию отсроченной гипералгезии. Кратко механизм данного феномена можно объяснить тем, что воздействие на μ -опиатные рецепторы инициирует активацию NMDA-рецепторов за счет удаления блокирующих ионов Mg^{2+} из их рецепторных каналов.

В последние годы появляется все больше доказательств того, что послеоперационное назначение опиоидных анальгетиков после онкологических

операций (особенно морфина) значительно подавляет активность натуральных клеток-киллеров, т. е. угнетает клеточное звено иммунитета, за счет чего повышается риск метастазирования опухоли [12].

В заключение приведем некоторые постулаты доказательной медицины, касающиеся послеоперационного назначения опиоидных анальгетиков [9]:

1. Опиоиды в высоких дозах способны индуцировать гипералгезию (уровень доказательности I).
2. При лечении острой боли один опиоидный анальгетик не имеет преимуществ перед другим, хотя отдельные опиоиды могут иметь определенные преимущества у тех или иных пациентов (уровень доказательности II).
3. Частота значимых побочных эффектов опиоидов имеет дозозависимый характер (уровень доказательности II).
4. Возраст пациента в большей степени, чем его вес, определяет потребность в опиоидных анальгетиках, хотя существует индивидуальная вариабельность (уровень доказательности IV).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах периферической и центральной сенситизации является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли НПВС.

Как известно, НПВС являются мощными ингибиторами синтеза простагландина за счет воздействия на активность циклооксигеназы. Простагландин E_2 ($ПГЕ_2$) образуется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов малого диаметра, вызывает вазодилатацию и участвует в формировании гипералгезии. В синтезе $ПГЕ_2$ участвует циклооксигеназа (ЦОГ) как 1-го, так и 2-го типа. Концентрация $ПГЕ_2$ в тканях существенно возрастает по мере развития болевого синдрома. Воспалительная реакция травмированных тканей стимулирует активность ЦОГ-2 и в задних рогах спинного мозга, что приводит к повышению концентрации $ПГЕ_2$ в СМЖ. Активация $ПГЕ_2$ простагландиновых рецепторов задних рогов спинного мозга усиливает открытие каналов NMDA-рецепторов глутаматом, что повышает возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга.

Сами по себе простагландины не являются значимыми медиаторами боли, тем не менее они участвуют в процессе формирования гипералгезии

за счет способности сенситизировать периферические ноцицепторы к действию различных медиаторов боли (брадикинина, гистамина и др.). Таким образом, НПВС, в отличие от опиоидных анальгетиков, являются препаратами патогенетической терапии острой послеоперационной боли.

Из препаратов, имеющих форму для парентерального введения и подавляющих активность циклооксигеназы как 1-го, так и 2-го типа, наибольшее применение находят кеторолак, диклофенак и кетопрофен (см. табл. 3), включенные во все европейские рекомендации и протоколы послеоперационного обезболивания. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (в частности, целекоксиб) включены в стандарты и протоколы послеоперационного обезболивания большинства западных стран, однако в РФ с этой целью они практически не применяются.

С точки зрения патофизиологии острой боли, оптимальным считается введение 1-й дозы НПВС за 20–30 мин до кожного разреза (принцип предупреждающей анальгезии). Такая методика позволяет существенно снизить интенсивность боли и потребность в послеоперационном назначении опиоидных анальгетиков. Выявлена способность НПВС, в частности кеторолака в дозе 60 мг в/в, уменьшать площадь зоны гипералгезии вокруг раны и, следовательно, снижать интенсивность боли.

При сочетанном назначении с опиоидными анальгетиками НПВС позволяют снизить их эффективную суточную дозу на 38–40% (опиоидсберегающий эффект), а также снизить частоту ряда присущих опиоидам побочных эффектов.

Одним из основных сдерживающих факторов послеоперационного назначения НПВС является гипотетическая вероятность возникновения присущих им осложнений (повышенная кровоточивость тканей, язвеногенное действие, нефротоксический эффект). Следует признать, что подавляющее большинство вышеуказанных побочных эффектов относится к длительному применению НПВС (в частности, в ревматологии). При назначении НПВС с целью послеоперационного обезболивания (чаще всего не более 3 сут) они являются достаточно редкими.

В частности, по данным мультицентрового исследования, включившего 49 клиник 8 стран Европы [13], клинически значимые побочные эффекты послеоперационного назначения НПВС были отмечены у 155 пациентов из 11245 (1,4%). Наиболее часто наблюдали повышенную кровоточивость операционной раны – 1,04%. Вероятность данного осложнения увеличивалась в 3 раза на фоне параллельного назначения антикоагулянтов

(выше риск при использовании нефракционированного гепарина, в сравнении с низкомолекулярными гепаринами).

В настоящее время к относительным противопоказаниям к назначению НПВС относят старческий возраст пациентов и гиповолемию. В обоих случаях снижается скорость клубочковой фильтрации, что увеличивает экспозицию препаратов в почках и, соответственно, риск их нефротоксического действия. Кроме того, в 2011 г. в американском журнале *Circulation* были представлены результаты национального когортного исследования, показавшего, что даже кратковременное назначение большинства НПВС сопряжено с повышенным риском повторного инфаркта миокарда и смерти у пациентов, ранее перенесших ОИМ [14].

Приведем некоторые данные доказательной медицины, касающиеся послеоперационного назначения НПВС [9]:

1. Неселективные НПВС являются эффективными препаратами для лечения острой послеоперационной боли (уровень доказательности I).
2. Риск периоперационной почечной недостаточности, у пациентов, получающих НПВС, является низким, при соответствующем отборе пациентов (уровень доказательности I).

Неопиоидные анальгетики центрального действия

НПВС рассматривают как препараты с преимущественно периферическим действием. Однако в нашем арсенале сегодня есть два неопиоидных анальгетика центрального действия – парацетамол и нефопам.

Парацетамол

Механизм действия парацетамола отличается от НПВС, в частности, он практически не оказывает влияния на активность циклооксигеназы в периферических тканях (соответственно, не обладает противовоспалительным действием), а является препаратом центрального действия. Вероятные механизмы этого действия включают:

- а) подавление активности ЦОГ-2 в ЦНС (профилактика развития вторичной гипералгезии),
- б) подавление активности ЦОГ-3 (существование которой предполагается, и которая, видимо, обладает селективной чувствительностью к парацетамолу),
- в) усиление активности нисходящих тормозных серотонинергических путей.

Появление внутривенной формы парацетамола (перфалган®) существенно повысило ценность

и расширило показания к применению препарата в качестве базисного компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии.

Обычно препарат вводят внутривенно во время операции, примерно за 30 мин до ее окончания, что обеспечивает спокойное, безболезненное пробуждение. Повторно 1 г парацетамола вводят через 4 ч, а затем каждые 6 ч (максимальная доза 4 г в сут).

К недостаткам парацетамола можно отнести его низкую анальгетическую активность при назначении в моновиде. Оптимально назначение парацетамола в комбинации с НПВС.

Приведем некоторые данные доказательной медицины, касающиеся эффективности и целесообразности применения парацетамола [9]:

1. Парацетамол является эффективным анальгетиком для лечения острой боли, частота побочных эффектов сопоставима с плацебо (уровень доказательности I, Кокрановский обзор).
2. Комбинация НПВС с парацетамолом повышает качество обезболивания в сравнении с использованием парацетамола в чистом виде (уровень доказательности I).

Нефопам (акупан®)

Нефопам, являясь центральным анальгетиком, обладает как спинальными, так и супраспинальными механизмами действия. Он подавляет обратный захват серотонина, дофамина и норадреналина в синапсах, усиливая, таким образом, нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Нефопам также подавляет активность NMDA-рецепторов. Разовая доза для в/м и в/в введения составляет 20 мг, суточная – 120 мг, хотя чаще всего она не превышает 80 мг.

Сегодня нефопам рассматривается как альтернатива НПВС у пациентов, имеющих противопоказания к назначению препаратов данной группы. А поскольку количество пациентов, имеющих абсолютные или относительные противопоказания к использованию НПВС, к сожалению, постоянно растет, то увеличивается и значимость нефопама, обладающего более выраженным анальгетическим действием, чем парацетамол. Например, НПВС абсолютно противопоказаны пациентам с почечной недостаточностью. Нефопам может быть использован даже у пациентов в терминальной стадии ХПН, при условии снижения разовой дозы до 10 мг и суточной – до 60 мг.

Предпочтительным является назначение нефопама в комбинации с другими анальгетиками. Идеальный вариант: нефопам+ НПВС, характеризуется синергизмом и возможностью снижения

доз каждого из препаратов, при наличии противопоказаний к НПВС используется комбинация нефопам+ парацетамол.

Отрицательные стороны применения нефопама наиболее полно представлены в исследовании, содержащем анализ всех случаев побочных эффектов препарата, зарегистрированных во французской базе данных *French Pharmacovigilance Database* за период с 1 января 1995 по 31 декабря 2004 г. [15]. Всего было зарегистрировано 114 побочных эффектов, связанных с назначением нефопама, 26 из которых были расценены как клинически значимые. Чаще всего отмечали: повышенную потливость, тошноту, тахикардию, кожную эритему, беспокойство, рвоту, кожный зуд. На наш взгляд, единственным значимым побочным эффектом нефопама является тахикардия при в/в введении, предупреждение которой требует очень медленной инфузии препарата, или в/м введения.

Адьювантные препараты

Кетамин

Внутривенный анестетик кетамин был синтезирован еще в 1962 г., однако свойства неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов, способного препятствовать развитию гипералгезии, были выявлены у него лишь в 1990 г. Кетамин связывается с рецепторами внутренней поверхности каналов NMDA-рецепторов. Таким образом, он препятствует формированию гипервозбудимости спинальных нейронов. Кроме того, кетамин повышает эффективность собственной антиноцицептивной защиты организма, воздействуя, в частности, на моноаминергические механизмы. Есть данные, что кетамин действует и на структуры головного мозга, ответственные за восприятие боли, болевую память, а также боль-модулирующие функции.

Неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов кетамин не только предупреждает развитие гипералгезии, но и усиливает анальгетический эффект опиоидов. Более того, кетамин способен снизить выраженность гипералгезии, индуцированной введением налоксона.

В ряде клинических исследований показано, что в/в введение кетамина в дозе 0,15–0,25 мг/кг до начала операции с последующей внутривенной инфузией со скоростью 2–4 мкг/кг/мин в течение операции достоверно уменьшает площадь зоны гипералгезии, а также снижает частоту и выраженность болевых ощущений спустя 1 неделю, 1 месяц и 1 год после перенесенного хирургического вмешательства. Есть мнение, что использование относительно больших доз опиоидных анальгетиков

короткого действия во время операции без добавления малых доз кетамина опасно формированием хронического послеоперационного болевого синдрома.

Целесообразность использования кетамина в схемах периоперационного обезболивания подтверждена данными доказательной медицины [9]:

1. Периоперационное применение низких доз кетамина в сочетании с контролируемой пациентом анальгезией морфином характеризуется морфин-сберегающим эффектом и снижением частоты послеоперационной тошноты и рвоты (уровень доказательности I).
2. Кетамин способен повысить качество послеоперационного обезболивания при острой боли, резистентной к действию опиоидов (уровень доказательности II).
3. Основной эффект низких доз кетамина можно охарактеризовать как антигипералгезивный в большей степени, чем непосредственно анальгетический.

Габапентин

Габапентин был внедрен в клиническую практику в 1993 г. в качестве противосудорожного препарата второго поколения. Вскоре была выявлена его эффективность в лечении ряда хронических нейрогенных болевых синдромов. За последние годы выполнен ряд исследований, продемонстрировавших положительное влияние габапентина на острую послеоперационную боль, снижение риска формирования хронического болевого синдрома.

Установлено, что послеоперационная боль имеет как ноцицептивный, так и нейропатический компоненты. Последний обусловлен повреждением нервных волокон во время операции.

Каковы механизмы анальгетического действия препарата? Антиноцицептивный эффект обусловлен связыванием препарата с определенными рецепторами Ca^{2+} -каналов нейронов задних рогов спинного мозга, функциональная активность и количество которых резко увеличиваются при повреждении периферических тканей. Известно, что повышенный вход ионов Ca^{2+} в клетку активирует NMDA-рецепторы. В результате блокады габапентином вышеупомянутых ионных каналов ограничивается активация NMDA-рецепторов и синаптическая передача. Помимо прямого анальгетического действия, габапентин обладает способностью предотвращать развитие острой толерантности к опиоидам, а также устранять уже развившуюся толерантность. В частности, в экспериментальных условиях было продемонстрировано свойство

габапентина подавлять развитие толерантности к морфину.

Габапентин препятствует развитию вторичной гипералгезии и уменьшает площадь зоны гипералгезии вокруг операционной раны. Пролонгированное назначение габапентина в течение 2–3 нед после операции снижает риск формирования хронического послеоперационного болевого синдрома.

Чаще всего препарат назначают за 1–2 ч до операции *per os* в дозе 300–600 мг. Длительность послеоперационного назначения, очевидно, должна определяться травматичностью хирургического вмешательства. Суточная доза варьирует от 900 до 1800 мг.

Имеются доказательные данные [9] о том, что периоперационное назначение габапентиноидов (габапентина, прегабалина) снижает интенсивность послеоперационной боли и потребность в опиоидах, а также снижает частоту послеоперационной тошноты, кожного зуда и затруднений мочеиспускания (уровень доказательности I).

Регионарная анальгезия

Важнейшей задачей мультимодальной анальгезии является прерывание афферентного потока ноцицептивных стимулов от периферических болевых рецепторов в органах и тканях к сегментарным структурам ЦНС (задним рогам спинного мозга). Эта задача может быть успешно решена при помощи различных методов регионарной анальгезии (РА). Все более широкое внедрение РА в схемы послеоперационного обезбоживания обусловлено:

- а) самой высокой эффективностью анальгезии из всех существующих методов,
- б) осознанием специалистами их положительно-го влияния на патофизиологию раннего послеоперационного периода,
- в) возросшим уровнем безопасности применения данных методов.

Огромную роль в расширении применения методов РА сыграло появление в клинике современных местных анестетиков длительного действия, в частности, бупивакаина и ропивакаина, а также одно-разовых средств их доставки к органам и тканям.

Мультимодальная анальгезия

В настоящее время не существует идеального анальгетика или метода лечения острой послеоперационной боли. Приблизиться к решению проблемы адекватности послеоперационного обезбоживания можно лишь реализуя в клинике концепцию **мультимодальной анальгезии, предусматривающей одновременное назначение 2 и более анальгетиков и/или методов обезбоживания, обладающих различными механизмами действия**

и позволяющих достичь адекватной анальгезии при минимуме побочных эффектов.

Мультимодальная анальгезия в настоящее время считается методом выбора послеоперационного обезбоживания. Ее базисом является назначение комбинаций неопиоидных анальгетиков (НПВС и парацетамола, НПВС и нефопама, нефопама и парацетамола), которое у пациентов с болями средней и высокой интенсивности сочетается с использованием опиоидных анальгетиков и методов регионарной анальгезии. Выбор той или иной схемы мультимодальной анальгезии определяется травматичностью хирургического вмешательства.

В завершение приводим несколько предложенных нами схем периоперационного обезбоживания при отдельных видах хирургических вмешательств (табл. 6–9).

Таблица 6. Схема периоперационного обезбоживания. Гистерэктомия лапароскопическая²

Этап	Рекомендуется
До операции	Кеторолак 30 мг (лорноксикам 8 мг) в/в за 20 мин до разреза, кетамин 12,5 мг в/в в индукции
Во время операции	Инфильтрация тканей в месте установки портов – ропивакаин 0,375% по 4–5 мл на каждый порт, общая анестезия, ИВЛ + в/в инфузия кетамина 2–4 мкг/кг/мин
После операции	Кеторолак 30 мг / 3 р/сут в/м в течение 2–3 сут + нефопам (акупан [®]) 20 мг 3–4 р/сут в/м или <i>per os</i> ± трамадол 100–200 мг/сут

Таблица 7. Схема периоперационного обезбоживания. Гемиколонэктомия открытая

Этап	Рекомендуется
До операции	Установка эпидурального катетера (Th _{10–12}), болюс 0,375% ропивакаина 10 мл (37,5 мг), кеторолак 30 мг в/в за 20 мин до операции
Во время операции	Общая анестезия, ИВЛ, ЭА в качестве компонента (ропивакаин болюсно 0,375% р-р по 4–5 мл или инфузия 0,2% р-ра 6–8 мл/час ± фентанил 50–100 мкг)
После операции	Продленная ЭА – ропивакаин 0,2% 8–10 мл/час в течение ≈ 48 ч, кеторолак 30 мг в/в, в/м 2–3 р/сут ³ . После окончания ЭА – нефопам (акупан [®]) 20 мг в/м 3–4 р/сут ± трамадол 100–200 мг

² При операциях низкой травматичности эпидуральная анестезия / анальгезия не показана. То же относится к лапароскопической холецистэктомии.

³ Сочетание ЭА и НПВС в/м или в/в подавляет белковый катаболизм и снижает потери белка в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 8. Схема периоперационного обезбоживания.

Холецистэктомия лапароскопическая	
Этап	Рекомендуется
До операции	Габапентин 600 мг per os за 10 ч до операции + 300 мг за 1 ч до операции. Кеторолак 30 мг в/в за 20 мин до разреза ⁴ . Кетамин 12,5 мг в/в в индукции
Во время операции	Общая анестезия, ИВЛ. Инфильтрация тканей в месте установки портов – ропивакаин 0,375% по 4–5 мл на каждый порт. Инфузия кетамина в/в 2–4 мкг/кг/мин
После операции	Кеторолак 30 мг 2–3 р/сут в/м + нефопам 20 мг в/м 3–4 р/сут. Габапентин 300 мг per os 3 р/сут в течение 4–5 сут

Таблица 9. Схема периоперационного обезбоживания.

Торакотомия	
Этап	Рекомендуется
До операции	Установка эпидурального катетера (Тн6–8), болюс 0,375% ропивакаина 10 мл (37,5 мг) + фентанил 50–100 мкг в эпидуральное пространство, кеторолак 30 мг в/в за 20 мин до разреза
Во время операции	Общая анестезия, ИВЛ, ГЭА в качестве компонента (ропивакаин болюсно 0,375% р-р по 5–6 мл или инфузия 0,2% р-ра 6–8 мл/час ± фентанил 100 мкг)
После операции	Продленная ЭА ропивакаин 0,2% 8–10 мл/ч ± фентанил 50–100 мкг/сут в течение ≈ 48–72 ч, кеторолак 30 мг в/в, в/м 2–3 р/сут + нефопам (акупан®) 20 мг в/м 3–4 р/сут после окончания ЭА

Заключение

Анализируя современные тенденции послеоперационного обезбоживания, можно выделить следующие:

1. Все более широкое применение неопиоидных анальгетиков (НПВС, нефопам, парацетамола), являющихся базисом схем мультимодальной анальгезии.
2. Широкое применение различных вариантов регионарной анальгезии.
3. Мультимодальный характер послеоперационного обезбоживания с использованием минимальных доз препаратов и минимизацией риска побочных эффектов.

⁴ Для пациентов, имеющих противопоказания для применения НПВС, нефопам 20 мг в/м, в послеоперационном периоде – исключить НПВС.

Литература / References

1. Harmer M., Davies K. The effect of education, assessment and a standardized prescription on postoperative pain management. The value of clinical audit in the establishment of acute pain services. *Anaesthesia*. 1998; 53: 424–430.
2. Neugebauer E., Hempel K., Sauerland S. The status of perioperative pain therapy in Germany. Results of a representative, anonymous survey of 1,000 surgical clinics. *Pain Study Group. Chirurg*. 1998; 69: 461–466.
3. Carr D., Goudas L. Acute pain. *Lancet*. 1999; 353: 2051–2058.
4. Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br. J. Anaesth.*, 2002; 89: 409–423.
5. Polomano R., Dunwoody C., Krenzischer D. Perspective on pain management in the 21st century. *Pain Management Nurs*. 2008; 9: 3–10.
6. Benhamou D., Berti M., Brodner G. Postoperative analgesic therapy observational survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central / southern European countries. *Pain*. 2008; 136: 134–141.
7. Gerbeshagen H., Aduckathil S., Van Wijck A., Peelen L., Kalkman C., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013; 118: 934–944.
8. Rodgers A., Walker N., Schug S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ*, 2000; 321: 1–12.
9. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 3rd edition, Macintyre P., Scott D., Schug S. (eds), 2010.
10. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultations with the Europeans Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Project chairman N. Rawal, 2005. 57S.
11. Kehlet H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome – from here to where? *Reg. Anesth. Pain Med*. 2006; 31: 47–52.
12. Gottschalk A., Sharma S., Ford J. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth. Analg*. 2010; 110: 1636–1643.
13. Forrest J., Kamu F., Greer I. Ketorolack, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Brit. J. Anaesth*. 2002; 88: 227–233.
14. Schjerning Olsen A-M., Fosbol E., Lindhardsen J. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2011; 123: 2226–2235.
15. Durrieu G., Oliver P., Bagheri H. Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of French pharmacovigilance database. *Fund. Clin. Pharmacol*. 2007; 21: 555–558.